DIE ARTHROPATHIE BEI PATIENTEN MIT IDIOPATHISCHER HÄMOCHROMATOSE

Ute Giebner-Fischbacher

Diss. München
1994

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544313_0007

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. N. Zöllner

Die Arthropathie bei Patienten mit idiopathischer Hämochromatose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ute Giebner-Fischbacher

aus

Vaterstetten

Jahr
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. med. M. Schattenkirchner

Mitberichterstatter : Prof. Dr. med. N. Zöllner

Dekan : Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26. 4. 1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINFÜHRUNG	1
1.1	Definition des Krankheitsbildes der idiopathischen Hämochromatose	1
1.2	Genetik und Ätiologie der idiopathischen Hämochromatose	2
1.3	Häufigkeit der Erkrankung	4
1.4	Krankheitsbild der idiopathischen Hämochromatose	5
1.5	Ziele und methodisches Vorgehen der vorliegenden Studie	7
2.	KRANKENGESCHICHTEN UND BEFUNDE	11
2.1	Krankengeschichten und Befunde der Patienten mit Hämochromatosearthropathie	11
2.2	Befunde bei Verwandten der Hämochromatosepatienten	63
3.	ERGEBNISSE DER VORLIEGENDEN STUDIE	64
3.1	Ergebnisse der Gelenkuntersuchung bei 35 Hämochromatosepatienten	64
3.1.1	Arthropathie der Metakarpophalangealgelenke	64
3.1.1.1	Häufigkeit des Befalls	64
3.1.1.2	Beschwerdebild	68
3.1.1.3	Röntgenologische Veränderungen der Metakarpophalangealgelenke	71
3.1.2	Proximale Interphalangealgelenke	73
3.1.2.1	Häufigkeit des Befalls	73
3.1.2.2	Beschwerdebild	74
3.1.2.3	Röntgenologische Veränderungen der proximalen Interphalangealgelenke	75
3.1.3	Zusammenfassung der Befunde an den distalen Interphalangealgelenken	75
3.1.4	Handwurzelbereich	77
3.1.4.1	Häufigkeit des Befalls	77

		Seite
3.1.4.2	Beschwerdebild	78
3.1.4.3	Röntgenologische Veränderungen	78
3.1.5	Ergebnisse der szintigraphischen Untersuchung der Hände	81
3.1.5.1	Häufigkeitsverteilung pathologischer Befunde	81
3.1.5.2	Vergleich zwischen Szintigraphie- und Röntgenbefunden	84
3.1.5.3	Zusammenfassung der szintigraphisch erhobenen Befunde	88
3.1.6	Arthropathie der großen Körpergelenke	89
3.1.6.1	Häufigkeit des Befalls und Beschwerdebild	89
3.1.6.2	Röntgenologische Veränderungen	91
3.2	Ergebnisse der HLA- und B-Zelltypisierung bei 35 Hämochromatosepatienten	95
3.2.1	Untersuchung einer Assoziation der Hämochromatosearthropathie mit HLA-Antigenen	95
4.	DISKUSSION DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	101
4.1	Alters- und Geschlechtsdisposition	101
4.2	Gelenkverteilung	105
4.3	Beginn der Smyptomatik	108
4.4	Beschwerden und klinisches Bild	109
4.5	Labordiagnostik	112
4.6	Diskussion der radiologischen Befunde	113
4.6.1	Fingergelenke	114
4.6.2	Handwurzel	119
4.6.3	Kniegelenke	120
4.6.4	Weitere Lokalisationen der Hämochromatosearthropathie	123
4.7	Histologische Untersuchungsergebnisse	125
4.8	Ätiologische Oberlegungen	129
4.9	Differentialdiagnose	134
4.10	Therapeutische Aspekte	139
	LITERATURNACHWEIS	140

DIE ARTHROPATHIE BEI PATIENTEN MIT IDIOPATHISCHER HÄMOCHROMATOSE

1. EINFÜHRUNG

Bereits im Jahre 1935 war es Sheldon (34) gelungen, Hämosiderinablagerungen in den Synovioblasten, im Gelenkknorpel und im gelenknahen Bindegewebe von Patienten mit idiopathischer Hämochromatose nachzuweisen. Finch und Finch (13) berichteten im Jahr 1955 über Gelenkbeschwerden bei idiopathischer Hämochromatose. Dennoch wurde erst im Jahre 1964 von Schumacher (32) die Möglichkeit einer eigenständigen Arthropathie bei Hämochromatose anhand der Schilderung von zwei Fällen von Hämochromatosepatienten mit ausgeprägten Gelenkbeschwerden erwogen. Kra (23) ordnete 1964 die Hämochromatosearthropathie wegen des Fehlens deutlicher Entzündungserscheinungen einer "Osteoarthritis" (Arthrose) zu. Inzwischen erschien eine große Zahl von Fallbeschreibungen, aber auch bereits erste umfassendere systematische Untersuchungen, deren Ergebnisse zusammen mit den Ergebnissen dieser Studie im folgenden diskutiert werden sollen.

1.1 Definition des Krankheitsbildes der idiopathischen Hämochromatose

Als idiopathische Hämochromatose (im folgenden Text kurz i. H.) wird in der vorliegenden Arbeit eine pathologische Eisenspeicherung ungeklärter Ätiologie mit familiärem Vorkommen und wenigsten teilweise HLA-assoziiertem autosomal rezessivem Erbgang bezeichnet (37). Diese pri-

märe Siderose wird abgegrenzt von Eisenspeichererkrankungen bekannter Ursache, den sogenannten sekundären Siderosen. Dies sind vor allem die Eisenspeicherung bei Alkoholzirrhose, nach häufigen Bluttransfusionen, bei medikamentöser, v. a. parenteraler Eisenzufuhr in hohen Dosen, bei chronischen hämolytischen und sideroachrestischen Anämien, bei Porphyria cutanea tarda, bei portokavalen Shunts, bei Atransferrinämie und einigen anderen sehr seltenen Krankheiten (16). Die idiopathische Hämochromatose unterscheidet sich von einer Hämosiderose durch die stärkere Ausprägung der Gewebsschädigung, die für die Hämochromatose typisch ist. Nach Hegglin (18) ist eine Hämosiderose zudem durch die Verteilung des gespeicherten Eisens, nämlich durch die Bevorzugung des retikuloendothelialen Systems als Depotorgan gekennzeichnet und daher von der i. H. auch histologisch abzugrenzen. Zum Teil werden die Bezeichnungen Hämosiderose und sekundäre Siderose wegen der geringeren Ausprägung der Eisenspeicherung bei meist fehlender Gewebsschädigung der sekundären Formen synonym verwendet.

1.2 Genetik und Ätiologie der idiopathischen Hämochromatose

Eine ausführliche Darstellung der Genetik und - soweit bekannt - der Ätiologie der Erkrankung erfolgt in der parallel zur vorliegenden Arbeit durchgeführten Untersuchung über HLA-Antigene bei den Hämochromatosepatienten und deren Familienangehörigen: "HLA-Antigene bei idiopathischer Hämochromatose" (14). Hier soll nur eine kurze Zusammenfassung wiedergegeben werden: Eine von Simon (37) 1977 veröffentlichte Familienstudie ließ aufgrund der Ergebnisse der HLA-Typisierung in Familien von Hämochromatosepatienten einen autosomal rezessiven Erbgang bei einem

Großteil der Erkrankungsfälle vermuten. Dies konnte, ebenso wie ein sogenannter Heterozygoteneffekt - eine Teilmanifestation der Erkrankung bei heterozygoten Genträgern - in weiteren Familienstudien (6, 38) bestätigt werden. Zum gleichen Ergebnis führte auch die oben erwähnte Parallelstudie über HLA-Antigene bei den Patienten der vorliegenden Studie und deren Familienangehörigen (14). Aufgrund der vielfach bestätigten HLA-Assoziation der genetischen Anlage für i. H. läßt sich innerhalb der meisten Familien manifest Erkrankter die Verbreitung dieser Anlage untersuchen und somit auch das Erkrankungsrisiko von Verwandten abschätzen.

Der der pathologischen Eisenspeicherung zugrundeliegende molekulare Defekt ist nach wie vor unbekannt. Gesichert scheint bisher, daß dieser Defekt zu einer erhöhten Eisenresorption im Intestinaltrakt führt, die über den täglichen Eisenverlusten liegt, und so über Jahre hinweg das Gesamtkörpereisen auf Werte von 50 g und mehr (normal etwa 4 g) ansteigen kann (28). Da Frauen im geschlechtsreifen Alter im Durchschnitt pro Tag doppelt so viel Eisen verlieren wie Männer, ist bei ihnen die Eisenbilanz nicht im gleichen Ausmaß positiv, sie erkranken daher zehnmal seltener manifest. Verschiedene Familienuntersuchungen zeigen jedoch, daß auch weibliche Träger der Erbanlage - vor allem postklimakterisch - eine oft unerkannte deutliche hepatische Eisenspeicherung aufweisen (11, 24). Die Krankheit manifestiert sich in der Regel bei Männern zwischen dem vierzigsten und sechzigsten Lebensjahr, bei Frauen vorwiegend nach der Menopause. Bei beiden Geschlechtern wurden jedoch auch Erkrankungsfälle bei Patienten unter 20 Jahren beobachtet.

Im Gegensatz zu sekundären Siderosen wird bei der i. H. Eisen vor allem in den Parenchymzellen und weniger in den Zellen des retikuloendothelialen Systems deponiert. Wie

und ob Eisen allein hier zu einer Parenchymschädigung führt, ist ebenfalls noch unbekannt. Daß es einen schädigenden Einfluß ausübt, macht die vielfach bestätigte Besserung des Leidens durch therapeutischen Eisenentzug wahrscheinlich (4).

1.3 Häufigkeit der Erkrankung

Die i. H. wird allgemein noch als seltene Stoffwechselstörung aufgefaßt, wobei die Häufigkeitsangaben sehr unterschiedlich sind. Einige Autoren rechnen mit einem Erkrankungsfall unter 1000 Diabetikern, andere nehmen die Häufigkeit mit einem Fall auf 10 000 Geburten an (31). Nach neueren Forschungsergebnissen dürfte jedoch die genetische Anlage der i. H. - jedenfalls in einigen bisher untersuchten Bevölkerungsgruppen - weiter verbreitet sein, als bisher angenommen wurde: Motulsky (26) ermittelte in der Bretagne eine Homozygotenfrequenz von 1 : 400. Demnach ist zwar die Vollmanifestation der i. H. mit Zirrhose der Leber und Bronzediabetes relativ selten, zumal es im Durchschnitt 40 bis 50 Jahre dauert, bis dieser Ausprägungsgrad der Siderose erreicht ist und dies auch von verschiedenen Umweltfaktoren sowie vom Geschlecht des Erkrankten abhängt. Dagegen dürften heterozygote Genträger und jüngere oder weibliche homozygote Genträger, bei denen die Eisenspeichererkrankung noch nicht zu diesem Vollbild der i. H. geführt hat, recht häufig sein. Dies lassen umfangreiche Familienstudien (6, 38) aus dem Jahr 1979 vermuten, in denen gezeigt werden konnte, daß auch heterozygote Familienmitglieder eine Eisenspeicherung unterschiedlichen Ausmaßes aufweisen und sogar manifest erkranken können, besonders, wenn begünstigende Umweltfaktoren wie z.B. hoher Alkoholkonsum hinzukommen. Es ist anzunehmen, daß ein nicht unwesentlicher Teil der Patienten mit Alkoholzirrhose und Hämosiderose - also sekundärer Siderose -

tatsächlich heterozygote Anlageträger sind, bei denen Alkoholismus die Expressivität der genetischen Anlage beeinflußt hat.

1.4 Krankheitsbild der idiopathischen Hämochromatose

Wie oben dargestellt, wird das vermehrt resorbierte Eisen in erster Linie im Leberparenchym abgelagert. Nahezu alle manifest Erkrankten weisen daher eine Hepatomegalie auf. Zum klassischen Bild der i. H. gehört auch der zirrhotische Umbau des Lebergewebes. Die zunehmende Häufigkeit von Frühdiagnosen vor allem bei Familienmitgliedern manifest Erkrankter mit noch nicht oder nur unvollständig vollzogenem Umbau des Leberparenchyms machte jedoch eine Erweiterung der Definition der i. H. auch auf diese Frühstadien erforderlich.

Charakteristisch ist die Verteilung des Eisens im Lebergewebe. Die Ablagerungen finden sich vor allem in den Parenchymzellen - zunächst unter Bevorzugung der Läppchenperipherie teils diffus, teils körnig oder schollig - später im ganzen Läppchen. Die Zellen des retikuloendothelialen Systems sind im Unterschied zu sekundären Siderosen weniger betroffen. Leberfunktionsproben und die sogenannten Leberwerte zeigen nur geringe Abweichungen von der Norm.
Ein Diabetes mellitus liegt in 64 % der Fälle in manifester, in etwa 15 % in latenter Form vor (18). Bei bis zu 90 % der Erkrankten tritt das typische schmutzig-braune Hautkolorit auf, das zu der Bezeichnung "Bronzediabetes" führte. Diese Erscheinung wird durch Hämosiderindepotes im Korium und einen vermehrten Melaningehalt in der Epidermis hervorgerufen. Lichtexponierte Stellen sind dabei bevorzugt. Eisenhaltiges Pigment läßt sich auch in den

Zellen der Schweißdrüsen vor allem der Axillarfalte darstellen.
In über 80 % der Fälle wird eine kardiale Eisenablagerung nachgewiesen (18). Dabei kann sowohl das Reizleitungssystem als auch das Arbeitsmyokard betroffen sein. Es treten daher einerseits Rhythmusstörungen, andererseits eine digitalisrefraktäre kongestive Kardiomyopathie mit Herzvergrößerung infolge einer Fibrosierung und sogar Nekrotisierung von Herzmuskelgewebe auf. Ein Drittel der Patienten mit i. H. stirbt an Herzversagen.
Bei einem weiteren Drittel der Patienten kommt es zu endokrinen Störungen wie Hodenatrophie (bei 18 % der männlichen Patienten), sekundärer Amenorrhoe, Nebennierenrindeninsuffizienz oder Hypothyreose.
75 % aller Patienten klagen über intestinale Beschwerden. Durch eine Fibrosierung des Pankreas ist auch die exokrine Funktion dieses Organs gestört. Häufig lassen sich in den Drüsen der Magen- und Darmschleimhaut histologisch Eisenablagerungen darstellen. Abdominelle Schmerzen oft unbekannter Ursache treten bei 30 bis 40 % auf. Eine Splenomegalie als Folge der Leberzirrhose wird bei 40 % der Patienten diagnostiziert. Auch Anämien, Thrombozytopenien und Leukopenien können in diesem Zusammenhang im Blutbild in Erscheinung treten. Ein Sechstel der Zirrhosepatienten entwickelt ein primäres Leberzellkarzinom, das bei Hämochromatose damit wesentlich häufiger auftritt als bei Zirrhosen der Leber anderer Genese. Dieses erhöhte Krebsrisiko läßt sich durch eine Entspeicherungstherapie nicht vermindern (4).
Bei einem kleinen Teil der Patienten können eine periphere Neuropathie oder sogar psychische Störungen durch die Erkrankung verursacht werden (18).

Kennzeichnende Laborparameter der j. H. sind die verminderte Transferrinkonzentration bzw. Eisenbindungskapazität im Serum, die infolge des hohen Serumeisenspiegels zu

über 80 % mit Eisen gesättigt ist. Durch intramuskuläre Injektion des Chelatbildners Desferrioxamin läßt sich eine erhöhte Eisenausscheidung im Urin provozieren (größer 2 mg/8 h). Auch der Serumferritinspiegel ist bei der manifesten i. H. pathologisch erhöht. Die beiden letztgenannten Untersuchungsmethoden scheinen aber in der Frühdiagnostik wenigstens bei einem Teil der Fälle zu versagen (7, 8, 11, 41).

1.5 Ziele und methodisches Vorgehen der vorliegenden Studie

Obwohl die Arthropathie bei idiopathischer Hämochromatose in den 14 Jahren vor Beginn dieser Studie Gegenstand zahlreicher Untersuchungen war, ist diese Krankheitserscheinung noch keineswegs in allen Einzelheiten als Krankheitseinheit festgelegt. Ursachen, Art und Häufigkeit der pathologischen Veränderungen des Binde- und Stützgewebes werden nach wie vor diskutiert. Die bisherigen Studien wurden vor allem von angelsächsischen und französischen Autoren durchgeführt, während in Deutschland bisher keine größeren wissenschaftlichen Arbeiten über dieses Thema erschienen sind. Ein Ziel der vorliegenden Studie war es daher, durch die Untersuchung dieser Veränderungen bei einer größeren Anzahl von Hämochromatosepatienten einen Beitrag zu dieser wissenschaftlichen Diskussion zu leisten.

Die untersuchten Patienten nahmen gleichzeitig an einer parallel durchgeführten Familienstudie über "HLA-Antigene bei idiopathischer Hämochromatose" (14) teil. So ergab sich die Möglichkeit zu überprüfen, ob eine Assoziation der Hämochromatosearthropathie mit bestimmten HLA-Antigenen vorlag.

Für die Teilnahme an beiden Untersuchungen mußte die Diagnose der i. H. gesichert sein. Dabei waren folgende Kriterien maßgebend, wobei die Punkte 1, 2 und 3 obligat erfüllt sein mußten, während die Punkte 4 und 5 die Diagnose zusätzlich untermauerten:

1. Ober einen längeren Zeitraum deutlich pathologisch erhöhte Serumeisenwerte bei einem hohen (größer 90 %) Sättigungsgrad der verminderten totalen Eisenbindungskapazität.

2. Eine für die Erkrankung charakteristische Histologie des Lebergewebes. Ein vollständiger zirrhotischer Umbau wurde dabei nicht gefordert.

3. Ausschluß von Erkrankungen, die sekundäre Siderosen hervorrufen können (Porphyrie, sideroachrestische Anämie, portokavale Shunts, Transfusionssiderose, langjähriger Alkoholabusus u.a.).

4. Vorkommen von weiteren Erkrankungsfällen an i. H. bzw. von Eisenstoffwechselstörungen im Sinne von pathologisch erhöhten Serumeisenwerten und hohem Sättigungsgrad der Eisenbindungskapazität bei nahen Verwandten sprachen gegen eine sekundäre Siderose.

5. Befunde, die im Sinne einer i. H. gewertet wurden, waren ferner histologisch festgestellte Eisenablagerungen in extrahepatischen Geweben wie Magenschleimhaut, Niere und Haut, eine deutlich erhöhte Eisenausscheidung im Urin nach Desferrioxamingabe und erhöhte Serumferritinspiegel. Obwohl der Desferrioxamintest und der Serumferritinspiegel häufig als diagnostisches Kriterium der i. H. angesehen werden, war der pathologische Ausfall dieser beiden Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit keine Voraussetzung für die Diagnose der Erkrankung, da nach Edwards (11) und Wands (41) diese Parameter mit der Erhöhung des Gesamtkörpereisens korrelieren. Die Eisenablagerung in der Leber und da-

mit die Schädigung dieses Organs setzt jedoch bereits vor einer deutlichen Vermehrung des Gesamtkörpereisens ein. Auch diese Frühstadien der Erkrankung auf das Vorliegen einer Arthropathie zu untersuchen, war ein Ziel dieser Studie.

Auf diese Weise konnten 35 Patienten mit gesicherter i. H. für eine Teilnahme gewonnen werden. Bei zwei der Erkrankten handelte es sich dabei um ein Geschwisterpaar (3.a und 3.b) und bei zwei weiteren Patienten um Vater (15.a) und Sohn (15.b).
Diese 35 Patienten wurden in der Zeit von August 1978 bis September 1979 in der Rheumatiker-Ambulanz der Medizinischen Poliklinik München untersucht.
Der Schwerpunkt der klinischen Untersuchung lag auf der Erhebung des Gelenkbefundes. Zur Differentialdiagnose der Arthropathie wurden folgende Laboruntersuchungen durchgeführt: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Nachweis des Rheumafaktors mit Hilfe des Latex-Tropfen-Tests und Bestimmung des Waaler-Rose-Titers, wenn der Latex-Tropfen-Test positiv ausfiel, LE-Agglutination und Serumharnsäurespiegel, außerdem HLA- und B-Zelltypisierung.

Da die Gelenkerkrankung meist zuerst an den Händen auftritt, und diese Lokalisation auch am spezifischsten für eine Hämochromatosearthropathie ist, wurde in der vorliegenden Studie der Schwerpunkt auf die Untersuchung der Finger- und Handgelenke gelegt. Es wurden daher bei allen außer drei Patienten Röntgenaufnahmen der Hände angefertigt, die auch zum Vergleich mit der Szintigraphie der Hände benötigt wurden, der in 17 Fällen durchgeführt werden konnte. Eine Röntgenuntersuchung anderer Gelenke wurde nur dann vorgenommen, wenn die Patienten an diesen Gelenken Beschwerden angaben oder diese klinisch auffällig waren. Von einer systematischen radiologischen Untersuchung aller Gelenke wurde wegen der damit verbundenen ho-

hen Strahlenbelastung abgesehen.
Bei 27 Verwandten von Patienten, die an der erwähnten Familienuntersuchung (14) teilnahmen, wurden ebenfalls Gelenke, an denen Beschwerden bestanden, geröntgt. Bei der Schwester eines Patienten, die ausgeprägte Arthralgien in den Fingergelenken angab und die bei wiederholten Untersuchungen des Serumeisenspiegels Werte von über 200 mcg/100 ml und jeweils eine hundertprozentige Absättigung der Eisenbindungskapazität aufwies, wurde auch eine Szintigraphie der Hände durchgeführt.

Bei 17 Patienten wurde die röntgenologische Untersuchung der Hände durch eine Szintigraphie ergänzt, um die Eignung der Szintigraphie für die Frühdiagnose der Hämochromatosearthropathie und damit in einem Teil der Fälle auch der Grunderkrankung zu prüfen. Es wurden hierzu jeweils 10 mCi ^{99m}Tc-Pyrophosphat intravenös injiziert und nach zwei Stunden die Aktivitätsverteilung über beiden Händen mit einem Szintillationszähler dargestellt.
Ferner wurden bei zwei Patienten mit besonders ausgeprägtem Gelenkbefall xeroradiographische Aufnahmen der Hände (Patientin 7) bzw. der Hand- und Kniegelenke (Patient 20) angefertigt, die mit den Röntgenaufnahmen verglichen wurden.
Die Beurteilung der Röntgenaufnahmen und Szintigramme wurde von unabhängigen Radiologen durchgeführt, die festlegten, ob über altersgemäße Abnutzungserscheinungen hinausgehende pathologische arthrotische oder gar arthritische Veränderungen an den Gelenken vorlagen bzw. ob sich im Szintigramm pathologisch wertbare Anreicherungen ergaben.

2. Krankengeschichten und Befunde

In den folgenden Krankengeschichten soll kurz zusammengefaßt werden, welche Befunde beim einzelnen Patienten die Diagnose der i. H. sicherten. Vor allem aber sollen an dieser Stelle die angegebenen Gelenkbeschwerden, die klinischen Befunde und die Labor-, Röntgen- und Szintigraphiebefunde beschrieben werden. Hierbei werden nur diejenigen Patienten aufgeführt, bei denen Befunde im Sinne einer Arthropathie erhoben werden konnten.

2.1 Krankengeschichten und Befunde der Patienten mit Hämochromatosearthropathie

Patient 1 (K. B., geb. 1925)

Der zur Zeit der Untersuchung 53-jährige Patient hatte bereits seit Jahren an zunehmender Leistungsschwäche, Gewichtsabnahme und Verdauungsbeschwerden gelitten, bevor 1971 die Diagnose einer i. H. gestellt wurde. Der Serumeisenspiegel war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auf über 400 mcg/100 ml erhöht und lag im weiteren Verlauf stets in einem Bereich über 200 mcg/100 ml. Das histologische Bild eines Leberblindpunktats zeigte eine Siderose der Hepatozyten und einen beginnenden zirrhotischen Umbau des Leberparenchyms. Die Haut des Patienten war fahlgrau verfärbt. Ein Nüchternblutzuckerspiegel von 149 mg/100 ml wies auf eine diabetische Stoffwechsellage hin. Als Zeichen einer weiteren endokrinen Störung war die Sekundärbehaarung des Patienten vermindert, ebenso Libido und Potenz.
Ursachen sekundärer Siderosen wie Porphyrie oder Alkoholabusus wurden ausgeschlossen. Seit 1971 wurde zweimal wö-

chentlich ein Aderlaß von 500 ml mit anschließender Plasmarefusion vorgenommen. Später konnte die Frequenz auf einen Aderlaß in zwei Wochen gesenkt werden. Insgesamt erhielt der Patient weit über 100 Aderlässe.

Zur Anamnese der Gelenkerkrankung gab der Patient an, seit acht Jahren an Schmerzen in den Grundgelenken des linken Zeigefingers und der beiden Mittelfinger sowie in den Mittelgelenken der beiden Mittelfinger zu leiden. Diese Gelenke erschienen leicht verdickt, jedoch ohne Rötung oder Oberwärmung. Auch in der Vergangenheit waren nie akute entzündliche Erscheinungen an diesen Gelenken aufgetreten. Die Beugung in den betroffenen Grundgelenken erschien leicht eingeschränkt. Der Patient klagte ferner über Durchblutungsstörungen vor allem im Bereich der Grundphalangen der Finger.

Röntgenologisch zeigte das Metacarpophalangealgelenk (im folgenden kurz MCP) II rechts eine minimale Sklerosierung sowie einige zystoide Aufhellungen im ulnaren Bereich des Kopfes des Metakarpalknochens. Im Vergleich hierzu war im gleichen Gelenk der linken Hand, an dem Beschwerden bestanden, ulnarseitig der Gelenkspalt leicht verschmälert. Auch war hier die Knochenstruktur im Metakarpalkopf verdichtet und von zahlreichen zystoiden Aufhellungen durchsetzt, die teils subkortikal lagen, sich jedoch teilweise auch auf die Kortikalis projizierten, so daß diese medial unregelmäßig und sogar durchbrochen erschien. An der ulnaren Seite war der Rand des Kopfes leicht ausgebuchtet. Die Rundung der Grundphalanxbasis des linken Zeigefingers war ulnarseitig durch eine Randausziehung abgeflacht. Der Gelenkspalt des MCP III rechts war vor allem an der radialen Seite deutlich eingeengt. Die Knochenstruktur des Metakarpalkopfes erschien leicht verdichtet, während die Gelenkfläche der Grundphalanxbasis deutlich sklerosiert war. Kleinere zystoide Aufhellungen kamen in beiden

artikulierenden Knochen besonders ulnarseitig zur Abbildung. Die Form des Metakarpalkopfes erschien entrundet. Im gleichen Gelenk der Gegenseite war ebenfalls der Gelenkspalt vor allem radialseitig verschmälert. Die nur leicht verdichtete Struktur des Metakarpalkopfes war von zahlreichen Zysten durchsetzt. Radialseitig erschien hierdurch die Knochenlamelle der Kortikalis auf einer Strecke von 2 bis 3 mm abgehoben. Ulnarseits war die Kontur des Kopfes ebenfalls etwas ausgezogen. An der Grundphalanx, deren Gelenkfläche leicht sklerosiert war, fiel eine kleine zackige Randausziehung an der radialen Seite auf. Am MCP IV rechts waren nur subkortikale zystische Strukturen im Metakarpalkopf sowie eine minimale Randausziehung radial an der Grundphalanxbasis und eine zystische Aufhellung ulnar an der Basis zu finden. Im MCP IV links war dagegen der Gelenkspalt deutlich verschmälert. Die Grundphalanxbasis wies radial und ulnar kleine Randzacken auf. Im MCP V rechts war am sonst unveränderten Kopf des Metakarpalknochens die Grenzlamelle am radialen Rand auf einer Länge von 5 mm durch subkortikale Zysten durchbrochen. Auch in der näheren Umgebung dieses Defektes einschließlich der angrenzenden Grundphalanxbasis waren weitere Zysten zu sehen.

Damit ergab sich für die Grundgelenke folgender Befall: Beginnende Veränderungen im MCP II rechts, leichte Veränderungen im MCP II links und im MCP IV rechts, deutliche Veränderungen im MCP III rechts und schwere Veränderungen im MCP V rechts, im MCP III links und im MCP IV links.

Am proximalen Interphalangealgelenk (im folgenden kurz PIP) II links erschien ulnarseits die Knochenstruktur verdichtet und unregelmäßig. Im PIP III beidseits war ulnarseitig der Gelenkspalt leicht eingeengt. Die Grundphalanxköpfe und die Gelenkflächen der Mittelphalangen waren in diesem Bereich stark verdichtet. An beiden Grundphalangen

der Mittelfinger war ulnarseits im distalen Drittel des Schaftes die Kortikalis an den Sehnenansatzpunkten zystisch aufgelockert. Am Grundphalanxkopf des linken Ringfingers war ulnarseitig der Knochen mit kleinen Zysten durchsetzt. Der Weichteilschatten war im Bereich der PIP-Gelenke III beidseits und auch des PIP-Gelenks II links verbreitert.
Somit wurden beginnende Veränderungen am PIP IV links, leichte Veränderungen am PIP II links sowie deutliche Veränderungen am PIP III beidseits festgestellt.
In der linken Handwurzel war am distalen Navikulare ulnarwärts die Knochenstruktur durch zystische Auflockerungen erheblich verändert. Im Vergleich zur Gegenseite waren die Grenzstrukturen des Gelenkspaltes zwischen Skaphoid und Multangulum maius und minus kaum abgrenzbar. Auch rechts stellte sich die Struktur des distalen Navikulare verwaschen dar.

Beide Kniegelenke erschienen bei der klinischen Untersuchung in der Beugung geringfügig eingeschränkt. Der Patient gab an, daß er in beiden Kniegelenken seit mehreren Jahren Schmerzen verspüre, die besonders zu Beginn einer Belastung nach längerer Ruhe auftraten. Eine Schwellung oder Rötung sei niemals aufgetreten. Röntgenologisch kam in beiden Kniegelenken sowohl im medialen als auch im lateralen Meniskus eine teils diffuse, vor allem aber lateral mehr schollige, strichförmige Verkalkung zur Darstellung. Eine streifenförmige Verschattung parallel zur Randkontur des medialen rechten Tibiakondylus entsprach einer Verkalkung des hyalinen Gelenkknorpels. Der Gelenkspalt war beiderseits im medialen Anteil etwas verschmälert. Vom linken medialen Tibiakondylus erstreckte sich ein 5 bis 6 mm langer und 4 bis 5 mm breiter nasenförmiger Fortsatz nach medial-kaudal, an der Basis dieses Gebildes war die Knochenstruktur zystisch aufgehellt.

In der seitlichen Aufnahme war im apikalen Bereich der rechten Patella eine deutliche Auflockerung der Knochenstruktur zu erkennen. Im linken Kniegelenk war in der seitlichen Projektion die Tibia im dorsalen Bereich durch einen Randwulst ausgebuchtet. Im vorderen Bereich kamen mehrere Zysten zur Abbildung. Im linken Femoropatellargelenk war im femoralen Anteil die Knochenstruktur aufgelockert. Dadurch erschien die Kortikalis unregelmäßig, teilweise auch verdichtet und vor allem an der Gelenkfläche entrundet. Daneben war auch hier die Calcinose der Menisci deutlich sichtbar.

Die Röntgenuntersuchung der Halswirbelsäule erbrachte außer mäßigen degenerativen Veränderungen mit Betonung der Randkanten im Sinne einer Spondylosis deformans keinen pathologischen Befund.
Im rechten Schultergelenk gab der Patient bei der Elevation Schmerzen an. Röntgenologisch war dieses Gelenk jedoch unauffällig. 1976 hatte der Patient eine akute Entzündung im Bereich des linken Sprunggelenks mit ausgeprägter Rötung, Schwellung und starken Schmerzen, nach deren Abklingen war das Gelenk seither beschwerdefrei. Eine Funktionseinschränkung ließ sich nicht feststellen. Röntgenologisch war das Gelenk unauffällig.
Laborbefunde: Harnsäure 4,1 mg/100 ml, Latextropftest und LE-Aggl. negativ. AST 1 : 400, BSG 3/11. Serumeisen 218 mcg/100 ml, ungesättigte Eisenbindungskapazität 10 mcg/100 ml. HLA-Antigene: HLA-A1, A3 sowie HLA-B7.

Patient 2 (H. B., geb. 1903)

Bei dem zum Zeitpunkt der Untersuchung 75-jährigen Patienten war bereits 1963 ein manifester Diabetes mellitus diagnostiziert worden. Etwa seit 1968 bestanden uncharakteristische intestinale Beschwerden. Aber erst 1976 wurde aufgrund eines rezidivierenden Ikterus und der stän-

dig erhöhten Serumtransaminasen eine Leberpunktion vorgenommen. Dabei konnten eine starke Siderose der Leberparenchymzellen sowie Eisenablagerungen in den Kupfferschen Sternzellen nachgewiesen werden. Das Leberparenchym war bereits im Sinne einer fortgeschrittenen gering aktiven portalen Zirrhose umgewandelt. Die Diagnose einer i. H. wurde außerdem durch einen Serumeisenspiegel von 277 mcg/100 ml, der im weiteren Verlauf in einem Bereich zwischen 200 und 300 mcg/100 ml schwankte, durch die Alkoholkarenz des Patienten und durch sein bräunliches Hautkolorit gefestigt. Da zunächst keine Behandlung erfolgte, kam es im Verlauf der nächsten beiden Jahre zu einer erheblichen Verschlechterung des Leidens, die sich auch in den serologischen Befunden widerspiegelte. Eine erneute laparoskopische Untersuchung zeigte eine vergrößerte Leber, deren Oberfläche stark gehöckert und bräunlich verfärbt war. Die Milz war ebenfalls vergrößert. Auch ein mäßiger Aszites wurde nachgewiesen. Histologisch wurde der Befund der Leberzirrhose mit ausgeprägter Siderose bestätigt, wobei die Eisenfärbung grobschollige Eisenpigmentablagerungen in Hepatozyten, Sternzellen, Gallengangsepithelien und in portalen Bindegewebszellen sichtbar machte. Insgesamt ergab sich 1978 die Diagnose einer dekompensierten Pigmentzirrhose. Erst jetzt wurde eine Aderlaßtherapie eingeleitet. Der Diabetes mellitus, als dessen Folge bereits eine Retinopathia diabetica aufgetreten war, konnte zu diesem Zeitpunkt nur noch mit hohen Insulingaben eingestellt werden.

In der Familienanamnese fiel auf, daß der Vater des Patienten im Alter von 60 Jahren an einem "Leberleiden", möglicherweise einem Carcinom, verstorben war. Auch eine Schwester des Patienten, die an einer Lebererkrankung und Diabetes mellitus gelitten hatte, verstarb mit 59 Jahren. Eine weitere Schwester ist ebenfalls an Diabetes mellitus erkrankt.

Zur Anamnese der Gelenkbeteiligung gab der Patient an, seit etwa zehn Jahren Schmerzen in beiden Kniegelenken zu verspüren, die vorwiegend als Initialschmerz bei Bewegung auftraten. Klinisch konnte außer erheblichen Krepitationen kein auffälliger Befund erhoben werden. Röntgenologisch fiel in der anterior-posterioren Aufnahme der Kniegelenke beidseits eine Verkalkung der Menisci auf.
Sie stellte sich in den lateralen Bereichen mehr schollig, punkt- bis strichförmig, in den medialen Abschnitten eher diffus dar (Abb. 14). Im linken Kniegelenk ließ sich andeutungsweise zwischen den Kondylen des Femurs eine hyaline Knorpelverkalkung beobachten. Beiderseits war der Gelenkspalt medial verengt. Randwülste bzw. Randzacken von 5 bis 7 mm Länge waren an den beiden lateralen Femurkondylen, an beiden lateralen Tibiakondylen und am linken medialen Tibiakondylus zu sehen. Beiderseits waren die Interkondylenhöcker unregelmäßig konfiguriert und zum Teil zystisch aufgelockert.
Am dorsalen Umfang des Femurkondylus war in der Seitaufnahme rechts eine bogenförmige hyaline Knorpelverkalkung lokalisiert.

Die Hand- und Fingergelenke waren klinisch unauffällig. Röntgenologisch stellte sich neben einer diffusen Osteoporose eine Verkalkung des Diskus radioulnaris von ca. 7 mm Länge und 2 mm Breite dar (Abb. 11).
Laborbefunde: LTT stark (+++) positiv, WR-Titer 1 : 2048. LE-Aggl. negativ. HLA-Antigene: HLA-A2, A3, B5, B12.

Patient 3 a (H. B., geb. 1942)

Vor etwa acht Jahren traten bei diesem Patienten erstmals Beschwerden im Großzehengrundgelenk rechts auf. Damals wurde ein Harnsäurespiegel von 10 mg/100 ml bestimmt, dies führte zur Diagnose einer Gichtarthritis. Die Behandlung erfolgte mit Allopurinol und Diät. Gleichzeitig war auch

erstmals das MCP-Gelenk des rechten Zeigefingers geschwollen, gerötet und schmerzhaft. Die Schmerzen strahlten nach distal aus. Etwas später begann eine ähnliche Symptomatik im gleichen Gelenk der linken Hand. Bald darauf traten auch Schmerzen im MCP III rechts und etwas später auch im gleichen Gelenk der linken Hand auf. Vor etwa einem Jahr wurden auch die MCP-Gelenke IV beider Hände, rechts allerdings stärker als links, befallen. Bei Bewegung waren deutliche Krepitationen feststellbar. Rechtsseitig war die Beugung in den befallenen Gelenken eingeschränkt. Eine leichte Schwellung war besonders rechts über den Zeige- und Mittelfingergrundgelenken und in geringerem Maße auch links über diesen Gelenken zu sehen. Seit etwa 18 Monaten hatte der Patient auch in den Handgelenken Schmerzen, die rechts stärker ausgeprägt waren. Vorübergehend waren beide Handgelenke geschwollen, wobei die Dorsalflexion rechts eingeschränkt war.
Auch in beiden Ellbogengelenken, den Schultergelenken sowie in den Kniegelenken und im linken Sprunggelenk gab der Patient Schmerzen an. Ende 1978 war der Patient wegen dieser Gelenkbeschwerden untersucht worden. Im Rahmen der Untersuchung wurde eine Serumeisenkonzentration von 221 mcg/100 ml bestimmt. Dieses Ergebnis wurde durch Kontrollen bestätigt. Dabei betrug der höchste Wert 316 mcg/100 ml.
Daraufhin wurde eine Leberblindpunktion durchgeführt. Bei der histologischen Untersuchung wurde eine ausgeprägte Siderose des Leberparenchyms und eine Fibrose festgestellt, wodurch die Verdachtsdiagnose einer i. H. bestätigt werden konnte.

Röntgenologisch war der Gelenkspalt des MCP II rechts leicht verschmälert. Der Kopf des Mittelhandknochens war von zahlreichen kleinen Zysten durchsetzt und erschien daher in seiner Struktur unregelmäßig und aufgelockert. Ulnar war eine kleine Randbetonung zu sehen. Die randwärts

gelegenen Partien der Grundphalanxbasis wiesen mehrere kleine subkortikale Zysten auf.
Im gleichen Gelenk der linken Hand war der Gelenkspalt erheblich eingeengt, so daß hier ein stärkerer Knorpelaufbrauch anzunehmen war. Die Knochenstruktur war sowohl im Metakarpalkopf als auch in der Grundphalanxbasis deutlich verdichtet und teilweise mit kleinen Zysten durchsetzt.

Im MCP III rechts war der Gelenkspalt radialseitig andeutungsweise eingeengt. Der Metakarpalkopf war in seinem ulnaren Anteil durch subkortikal gelegene Zysten aufgelokkert. Dasselbe Gelenk der linken Hand erschien im ulnaren Bereich etwas verschmälert. Die Knochenstruktur wurde hier durch einige kleine Zysten im Zentrum des Metakarpalkopfes gestört. Die Grundphalanxbasis war an ihrer ulnaren Seite durch eine mit mehreren Zysten durchsetzte Apposition ausgezogen, wodurch die Rundung der Basis an dieser Seite abgeflacht erschien. Im Vergleich zur Gegenseite schien die Grundphalanx mit den übrigen Phalangen des Fingers gegenüber dem Mittelhandknochen dieses Strahles achsenparallel nach radial versetzt zu sein.

In den MCP-Gelenken IV beider Hände lagen jeweils mehrere subkortikale Zysten im Metakarpalkopf. Auch die Knochenstruktur der Grundphalanxbasis war beidseits durch Zysten aufgelockert. Damit ergaben sich an den MCP-Gelenken IV beidseits beginnende Veränderungen, am MCP II rechts und an den MCP-Gelenken III beidseits leichte und am MCP II links deutliche Veränderungen.
Das rechte proximale Handgelenk war vor allem zwischen Skaphoid und distalem Radius erheblich eingeengt. Die Knochenstruktur erschien in diesem Bereich der Handwurzel etwas verdichtet sowie durch zystische Aufhellungen, die im radialen Anteil des Skaphoids sogar die Kortikalis unterbrachen, unregelmäßig. Auch links war die Struktur des Kahnbeins im proximalen Bereich umschrieben durch Zysten aufgelockert. Im Szintigramm der Hände ergaben sich

umschriebene Aktivitätsanreicherungen deutlich ausgeprägt über den beiden MCP-Gelenken II, etwas weniger ausgeprägt über beiden MCP-Gelenken IV und minimal über beiden MCP-Gelenken III. Eine sehr intensive umschriebene Mehranreicherung lag über der radialen Seite des rechten proximalen Handgelenks. Ein geringer ausgeprägtes Aktivitätsfeld lag symmetrisch dazu an der linken Handwurzel.

An den Kniegelenken war röntgenologisch beidseits nur eine kleine Randausziehung an den oberen Patellapolen zu sehen.
Im linken oberen Sprunggelenk war der Gelenkspalt eingeengt. Größere Randappositionen waren sowohl am dorsalen Talus als auch an der dorsalen Tibia ausgebildet. Aufgrund der anamnestischen Angaben ist jedoch eine traumatische Genese dieser Veränderungen wahrscheinlich.
Laborwerte: BSG 5/14; AST kleiner 100; LTT und LE-Aggl. negativ; Harnsäure 5,8 mg/100 ml; HLA-A1, A2, B8, BW16.

Patient 3 b (K.-M. B., geb. 1935)

Nachdem sich beim jüngeren Bruder (Patient 3 a) der Verdacht auf eine i. H. bestätigte, wurde auch dieser Patient Anfang 1979 untersucht. Auch er litt bereits an Gelenkbeschwerden, vor allem an Schmerzen in den MCP-Gelenken II bis IV rechts, in geringerem Maße auch in den gleichen Gelenken der linken Hand. Das rechte Handgelenk war ebenfalls befallen und auch in den Kniegelenken verspürte der Patient bereits seit sechs Jahren Schmerzen bei Belastung.
Auch bei diesem Patienten war der Serumeisenspiegel deutlich erhöht (255 mcg/100 ml). Im Lebergewebe zeigte sich histologisch eine ausgeprägte Eisenpigmentablagerung in den Hepatozyten, den Gallengangsepithelien und auch in Kupfferschen Sternzellen. Gleichzeitig bestand eine kräftige portale Fibrose, die zum Parenchymumbau tendierte.

Beim Vater beider Brüder (3 a und 3 b) ist seit Jahren eine histologisch gesicherte Leberzirrhose sowie ein Diabetes mellitus bekannt. Die Serumeisenkonzentration betrug bei ihm 178 mcg/100 ml bei einer totalen Eisenbindungskapazität von 244 mcg/100 ml. Eine Eisenfärbung des Leberschnittes lag leider nicht vor (die Biopsie wurde im Rahmen einer Cholezystektomie durchgeführt).

Im Vergleich zu einer Röntgenaufnahme der Hände aus dem Jahr 1977 war der Kopf des Mittelhandknochens des rechten Zeigefingers nun deutlich nach ulnar ausgebuchtet (Abb. 3), so daß hier ein kleiner Randwulst vorlag. Dieser und der angrenzende Knochen waren zystisch aufgelokkert.
Am linken MCP-Gelenk II fiel ebenfalls im Vergleich eine etwas wabigere Struktur des Metakarpalkopfes auf, die durch kleine Zysten verursacht wurde, ebenso im MCP III rechts (Abb. 3), wo inzwischen auch kleine Randausziehungen an der Grundphalanxbasis entstanden waren.
Am linken MCP III fiel eine geringe Verschmälerung des Gelenkspaltes auf. Im übrigen traten auch hier wieder Zystenbildungen gegenüber der Voraufnahme stärker in Erscheinung.
In den beiden MCP-Gelenken IV waren ebenfalls jeweils ulnarseitig an der Grundphalanxbasis und gegenüberliegend am Metakarpalkopf zystische Auflockerungen zu beobachten.

Somit ergaben sich am MCP II rechts und am MCP III links leichte und an den anderen Grundgelenken beginnende Veränderungen.
In der Seitaufnahme der Kniegelenke waren an den oberen Polen der Patella beiderseits kleine Randausziehungen sichtbar.
Laborbefunde: BSG 4/11; LTT und LE-Aggl. negativ; AST kleiner 200; HLA-A2, A3, B7, BW16.

Patient 4 (K. G., geb. 1923)

1969 wurde bei diesem Patienten ein manifester Diabetes mellitus und eine Herzinsuffizienz diagnostiziert. 1972 wurde bei einer Leberblindpunktion eine läppchenperiphere Siderose der Hepatozyten festgestellt. Eine Porphyrie sowie Alkoholismus konnten ausgeschlossen werden. Die Serumeisenkonzentration lag im Bereich zwischen 192 und 212 mcg/100 ml. Die Eisenausscheidung im Urin betrug nach Desferrioxamingabe in sechs Stunden 1,52 mg. Ein Jahr später wurde durch eine erneute Leberblindpunktion die Siderose des Leberparenchyms im Sinne einer i. H. bestätigt. Bei einer Schwester des Patienten wurde eine pathologisch erhöhte Serumeisenkonzentration (216 mcg/100 ml) festgestellt, wobei der Sättigungsgrad der Eisenbindungskapazität 100 % betrug.

Bei der Untersuchung gab der Patient an, daß Hand- und Fingergelenke beschwerdefrei seien. Auch klinisch waren diese Gelenke unauffällig. Dennoch wurde röntgenologisch folgender Befund erhoben:
Im MCP II links lag ulnarseitig ein 3 mm langes knöchernes Gebilde, das an der Gelenkfläche der Grundphalanxbasis mit dieser verbunden zu sein schien, während von lateral her ein 2 mm langer verzweigter Riß dieses Ossikel von der Basis der Phalanx abtrennte. Am rechten MCP III war ulnarseitig an der Grundphalanxbasis eine Randauszieheung zu sehen. Kleine ulnarseitige Randappositionen mit zystischen Aufhellungen lagen im MCP III rechts und im MCP IV links. Somit waren die Veränderungen am MCP III rechts leicht und am MCP II links deutlich ausgeprägt.
An mehreren Fingergelenken, vor allem an der rechten Hand, waren leichte Gelenkspaltverengungen zu erkennen.
In der linken Handwurzel war eine Gelenkspaltverengung zwischen Skaphoid und Multangulum maius und minus zu beobachten. Das distale Skaphoid wies mehrere große Zysten

auf. Auf der rechten Seite lag im Gelenkspalt zwischen Skaphoid und Capitatum eine 2 mm lange und 2 mm breite kalkdichte Struktur. Das Skaphoid wies hier einige größere Zysten auf.
Laborbefunde: AST 900, Harnsäure 7,5 mg/100 ml, BSG 3/13, LTT und LE-Aggl. negativ; Serumeisen 240 mcg/100 ml; ungesättigte Eisenbindungskapazität 0 mcg/100 ml; HLA-A1, A2, B5, B8.

Patient 5 (H. G., geb. 1925)

Bei dem 53-jährigen Patienten wurde 1970 durch eine Leberblindpunktion das charakteristische histologische Bild einer Hämochromatose mit zirrhotischem Umbau des Lebergewebes nachgewiesen. Die Haut des Patienten war in typischer Weise graubraun verfärbt. Ein Alkoholabusus konnte ausgeschlossen werden. Die Konzentration des Serumeisens war bis zu einem Wert von 350 mcg/100 ml angestiegen, bei weiteren Bestimmungen lag sie stets über 200 mcg/100 ml. Hierauf wurde eine Aderlaßtherapie mit anschließender Plasmarefusion eingeleitet. Ein Jahr später wurde bei einer erneuten Leberblindpunktion der histologische Befund bestätigt. Der Patient erkrankte nun zudem an einer Serumhepatitis. Auch 1973 war im Lebergewebe nach wie vor eine ausgeprägte Eisenspeicherung mit portaler Mesenchymreaktion und Fibrose zu beobachten. Auch der Serumeisenspiegel war immer noch auf Werte um 250 mcg/100 ml erhöht. Erst 1974 sank er erstmals unter 200 mcg/100 ml. 1975 konnten bei einer Kontrollbiopsie keine Eisenablagerungen in den Hepatozyten sowie in den Sinuszellen und im portalen Bindegewebe nachgewiesen werden. Auch die Fibrose zeigte eine Rückbildung. Somit ergab sich eine deutliche Besserung des histologischen Befundes. Bis zum Jahr 1977 waren bereits über 100 Aderlässe vorgenommen worden. Im gleichen Jahr wurde eine sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz diagnostiziert. Ein sekundärer Hypogonadis-

mus wurde durch einen Testosteronspiegel von 4 ng/ml, durch niedrige LH- und FSH-Basiswerte und durch einen ausbleibenden Anstieg dieser Hormone im Stimulationstest gesichert. Im oralen Glukosetoleranztest wurde ein subklinischer Diabetes mellitus nachgewiesen. Durch den Nachweis von unverdauten Nahrungsbestandteilen im Stuhl konnte auch eine Funktionsstörung des exokrinen Pankreas wahrscheinlich gemacht werden, die zu chronischen Durchfällen führte.

Seit etwa einem Jahr bestanden bewegungsabhängige Schmerzen im MCP-Gelenk III rechts. Klinisch war eine Beugungseinschränkung feststellbar. Auch im rechten Handgelenk verspürte der Patient geringfügige Beschwerden. Im Röntgenbild war das Grundgelenk des rechten Mittelfingers sowie das übrige Handskelett völlig unauffällig (Abb. 9 a). Im Szintigramm kam es jedoch zu einer deutlichen umschriebenen Herdanreicherung über diesem Gelenk (Abb. 9 b). Auch über dem distalen Bereich der rechten Handwurzel wurde eine geringfügige Aktivitätsanreicherung gemessen.

Im rechten Ellbogengelenk verspürte der Patient bei Belastung Schmerzen. Im Röntgenbild war jedoch hier nur eine kleine Randausziehung am Processus coronoideus zu sehen.

Als morphologisches Korrelat von bewegungsabhängigen Schmerzen in den Kniegelenken konnten im linken Patellargelenk Randausziehungen am oberen und unteren Patellarpol dargestellt werden.
Am Lendenwirbelkörper vier, der etwas verdichtet erschien, wurden geringe spondylotische Randausziehungen an der Deckplatte beobachtet.
Laborbefunde: AST 300; LTT und LE-Aggl. negativ; Harnsäure im Normbereich. HLA-A1, AW30, B7, B8; DR-Antigene: 2/5.

Patient 6 (A. G., geb. 1920)

Bevor bei dem 58-jährigen Patienten die Diagnose einer i.H. gestellt wurde, litt er bereits seit mehreren Jahren an einem Druckgefühl im rechten Oberbauch sowie an gastrischen Beschwerden. Die Leber erschien bei der Untersuchung konsistenzvermehrt. Lediglich die Transaminasen waren leicht erhöht, die übrigen Leberwerte lagen im Normbereich. Trotzdem wurde 1976 eine Leberblindpunktion vorgenommen, wobei in den Hepatozyten, im Gallengangsepithel und auch stellenweise in den Sinuszellen sowie im Bindegewebe Eisenablagerungen festgestellt wurden. Die Hepatozyten waren vereinzelt verfettet und zeigten gelegentlich Lochkerne. Die Bindegewebsfelder waren vergrößert und mit vereinzelten Lymphozyten und Gallengangswucherungen durchsetzt. Auch knotige Parenchymbereiche waren zu sehen. Somit ergab sich insgesamt das histologische Bild einer Pigmentzirrhose. Die Haut des Patienten war stark bräunlich verfärbt. Ein Alkoholabusus wurde verneint und war auch aufgrund der Befunde unwahrscheinlich.
Ein pathologisches Ergebnis im oralen Glukosebelastungstest führte zur Diagnose eines asymptomatischen Diabetes mellitus. Die Serumeisenkonzentration schwankte zwischen 214 und 300 mcg/100 ml.
Bei unserer Untersuchung gab der Patient Schmerzen im rechten Handgelenk an, das klinisch leicht geschwollen erschien. Die Beweglichkeit war eingeschränkt.
Während im Röntgenbild die Fingergelenke ausnahmslos unauffällig waren, fielen die Veränderungen im rechten Handwurzelbereich auf. Hier war insgesamt der Mineralsalzgehalt deutlich vermindert.
Der Gelenkspalt zwischen Kahnbein und distalem Radius war nahezu aufgehoben und die Gelenkflächen beider Knochen deutlich sklerosiert. Die knöcherne Struktur des Skaphoids und des benachbarten Abschnitts des Lunatums war durch grobe zystische Aufhellungen erheblich gestört.

Kleine Zystchen waren auch im distalen Radiusende lokalisiert. Ebenso lagen im distalen Ulnaabschnitt, im Processus styloideus ulnae und im benachbarten Bereich des Triquetrums mehrere Zysten. Auch auf der linken Seite war der Spalt zwischen Skaphoid und Radius stark eingeengt. Der distale Radius war hier mit kleinen Zystchen durchsetzt und am Rand ausgezogen. Im Kahnbein lagen mehrere Zysten mit stark sklerosiertem Randsaum. Auch der radialseitige Lunatumabschnitt zeigte zahlreiche kleinere Zysten.
Besonders fiel jedoch im proximalen Handgelenk der linken Hand die Verkalkung des Discus radioulnaris auf.

Laborbefunde: AST und LTT unauffällig, Harnsäure 5,7 mg/100 ml, BSG 6/13; HLA-A3, B7, BW35; DR 5.

Patientin 7 (C. H., geb. 1915)

Bei dieser 63-jährigen Patientin wurde die Diagnose der i. H. 14 Jahre nach einer 1959 durchgeführten Hysterektomie gestellt. Bei der histologischen Untersuchung des Leberblindpunktats kam eine massive Siderose der Hepatozyten, jedoch noch ohne Fibrose, zur Darstellung. Im Urin wurden innerhalb von sechs Stunden nach Desferrioxamininjektion 2,02 mg Eisen ausgeschieden. Im Serum betrug die Eisenkonzentration 271 mcg/100 ml bei einer TEBK von nur 294 mcg/100ml. Die Porphyrinausscheidung lag im Normbereich. Im oralen Glukosebelastungstest wurde ein subklinischer Diabetes mellitus ermittelt. Das Serumferritin war auf 461 ng/ml erhöht (Norm: 21 bis 213 ng/ml). Vier Jahre später wurde der histologische Befund kontrolliert. Dabei war die Organarchitektur noch erhalten. Es lag nur eine geringe portale Fibrose vor. Im Leberparenchym war unter Bevorzugung der periportalen Hepatozyten fein- bis grobkörniges braunes eisenpositives Pigment abgelagert. Auch das portale Bindegewebe, die Gallengangsepithelien und selten auch die Sinuszellen waren

von dieser Siderose befallen. Jetzt wurde auch eine Sternalpunktion durchgeführt, die jedoch eine normale Granulo- und Erythropoese und nur geringe Eisenspuren zeigte. Die Sideroblasten lagen mit 37 % innerhalb des Normbereichs. Eine sideroachrestische Anämie als Ursache einer sekundären Siderose kam daher nicht in Betracht.

Die Patientin litt ferner an paroxysmalen Tachykardien. Das Herz war echokardiographisch und röntgenologisch linksventrikulär verbreitert. Später traten Angina pectoris-Anfälle hinzu. Im Elektrokardiogramm zeigte sich eine linksventrikuläre Innenschichtischämie. (Die Patientin war allerdings im Alter von sechs Jahren an Rheumatischem Fieber erkrankt, wobei auch eine Chorea minor aufgetreten war.)
Im Vordergrund der Beschwerden stand jedoch die Arthropathie, die nach den Angaben der Patientin bereits 1970 (drei Jahre vor der Diagnose der i. H.) mit Schmerzen in den Fingergelenken begonnen hatte. 1973 hatte die Patientin Schmerzen vor allem in den Hand- und Fingergrundgelenken, die geschwollen und steif waren. Sie konnte die Finger nicht mehr zur Faust schließen. Die Schmerzen strahlten in die Unterarme und sogar in die Schultern aus. Ob diese Beschwerden möglicherweise z.T. auf eine gleichzeitig bestehende Polyneuropathie im Rahmen der Grunderkrankung zurückgeführt werden müssen, läßt sich nicht entscheiden. Im Verlauf der Erkrankung traten Schmerzen auch in den Ellbogen-, Schulter-, Hüft-, Knie- und Sprunggelenken auf. Am ausgeprägtesten war jedoch die intermittierende Schwellung und Rötung an den Fingergrundgelenken. Diese entzündlichen Erscheinungen nahmen dabei zeitweise erhebliche Ausmaße an.
Röntgenbefund (Abb. 7 a):
Während 1977 noch keine Veränderungen am rechten Daumengrundgelenk beschrieben wurden, zeigte sich hier zwei Jahre später am Kopf des Metakarpalknochens an der radialen

Seite eine durch viele kleine Zysten bedingte Aufsplitterung der Spongiosa und auch der Kortikalis, die hier nicht mehr als durchgehende Linie zu erkennen war. Zwischen diesem Defekt und der Grundphalanxbasis befand sich eine 2 mm lange kalkdichte Struktur. Auch im ulnaren Anteil des Kopfes des Mittelhandknochens und im benachbarten Sesambein waren mehrere zystische Aufhellungen zu beobachten.
Im MCP-Gelenk II rechts war der Gelenkspalt deutlich verschmälert. Der Kopf des Mittelhandknochens war ulnar und radial durch große mit Zysten durchsetzte Knochenappositionen verbreitert. Im Röntgenbild von 1977 waren diese Veränderungen am Zeigefingergrundgelenk noch nicht beschrieben worden.
Am MCP-Gelenk II links war der Gelenkspalt radialseitig eingeengt. Die Konkavität der gelenkbildenden Basis der Grundphalanx war asymmetrisch, so daß der Gelenkspalt ulnar eher weit erschien. Auch hier war der Metakarpalkopf durch einen breiten Knochenanbau nach ulnar verbreitert. Diese Knochenapposition wurde von Zysten aufgehellt. Ebenso wie rechts ragte ein zackiger Knochenvorsprung von der Grundphalanxbasis nach proximal.
Am MCP-Gelenk III rechts ragte vom Metakarpalkopf ein großer zystisch aufgelockerter Knochenvorsprung nach ulnar scheinbar in den Gelenkspalt des Ringfingergrundgelenks hinein. Wie am Zeigefingergrundgelenk schien auch hier der Kopf radialseitig verbreitert zu sein, insgesamt erschien der Mittelhandknochen dadurch pilzförmig deformiert. Die Grundphalanxbasis wies beiderseits grobe Randzacken auf. Zwei Jahre vorher waren in diesem Gelenk bereits Randwulstbildungen beschrieben worden. Eine Verschmälerung des Gelenkspaltes, wie sie jetzt vorlag, war damals noch nicht vorhanden. Im MCP-Gelenk III links lagen im Prinzip die gleichen Veränderungen vor wie rechts. Auch hier war im Gegensatz zur Voraufnahme der Gelenkspalt nun etwas eingeengt. Im MCP-Gelenk IV rechts war der Ge-

lenkspalt ebenfalls ulnarseitig etwas verschmälert. Auch hier war am Metakarpalkopf ein 0,5 cm langer, durch Zysten stark aufgelockerter Randwulst ausgebildet. An der Grundphalanxbasis fielen beidseits Randzacken auf. Die Knochenstruktur im Metakarpalkopf erschien hier durch zystische Aufhellungen unruhiger.
Am MCP IV der linken Hand war am Kopf des Mittelhandknochens ulnar nur eine kleine blasige Randapposition zu erkennen. In diesem Bereich war die Knochenspongiosa zystisch aufgelockert. Auch in der benachbarten Grundphalanxbasis waren einige kleine Zysten sichtbar.
Am MCP-Gelenk V links ragte vom Kopf des Mittelhandknochens ein kleiner Knochenvorsprung nach ulnar. Im angrenzenden Knochen waren mehrere Zysten lokalisiert. Die darüberliegende Kortikalis war erheblich verdickt.
Es ergaben sich also leichte Veränderungen am MCP IV links, deutliche Veränderungen an den MCP-Gelenken I rechts und II und V links sowie schwere Veränderungen an den MCP-Gelenken II bis IV rechts sowie III links.
Die Knochenstruktur im Bereich des rechten PIP-Gelenks II war unruhig und durch Zysten aufgelockert. Die gelenknahe Kortikalis war leicht verdickt. Auf der linken Seite war im gleichen Gelenk der radiale Anteil des Grundphalanxkopfes durch kleine Zystchen aufgelockert. Ulnar war an der Mittelphalanxbasis eine kleine Randausziehung zu erkennen. Die PIP-Gelenke III waren links erheblich, rechts nur leicht mit Zysten durchsetzt. Kleine Randzackenbildungen waren auf beiden Seiten jeweils ulnar zu erkennen. Links war an das Grundphalanxköpfchen eine 3 mm lange kalkdichte Struktur angelagert. Dabei könnte es sich um eine Knochenabsprengung handeln.
An den DIP-Gelenken ergaben sich leichtere, wohl altersentsprechende degenerative Veränderungen an den Fingern II bis V links und II bis IV rechts. In beiden Daumensattelgelenken waren jeweils am Multangulum maius deutliche Randzacken ausgebildet.

Der Gelenkspalt zwischen Lunatum und Capitatum sowie zwischen Skaphoid und Multangulum maius und minus war im rechten distalen Handgelenk erheblich eingeengt. Die angrenzenden Knochenstrukturen waren deutlich sklerosiert.

Im linken distalen Handgelenk war nur der Spalt zwischen Skaphoid und den Vielecksbeinen erheblich verschmälert. Auch hier lag eine Verdichtung des umgebenden Knochens vor.
Szintigraphisch (Abb. 7 b) ergab sich eine umschriebene Aktivitätsanreicherung über dem rechten MCP-Gelenk IV. In geringerem Ausmaß wurde auch eine Speicherung über beiden MCP-Gelenken III registriert. Die MCP-Gelenke I und II rechts wiesen im Seitenvergleich eine geringe Mehranreicherung auf. Ober den Handwurzeln war rechts ein ausgedehntes Aktivitätsfeld über dem proximalen Anteil zu sehen, das sich sowohl ulnar als auch radial nach distal erstreckte (Abb. 7 b). Auf der linken Seite speicherte der distale radiale Handwurzelabschnitt vermehrt Aktivität.

Eine Xeroradiographie der Hände zeigte im Bereich der Fingergelenke die gleichen Veränderungen wie die oben beschriebene Röntgenaufnahme.
Die Röntgenaufnahme der Kniegelenke brachte außer einem beiderseitig medial verschmälerten Gelenkspalt nur eine diskrete Ausziehung der Interkondylenhöcker zur Darstellung.
Die Röntgenuntersuchung der Sprunggelenke ergab links eine Verengung des Gelenkspalts zwischen Talus und Navikulare und zwischen Navikulare und Cuneiforme I. Im Os Naviculare und Cuneiforme I waren zystoide Aufhellungsfiguren zu sehen.
Laborbefunde: BSG 2/8, LTT Ø, LE-Aggl. Ø, Harnsäure 4,9 mg/100 ml, Zellkernantikörper Ø, Muskelantikörper Ø, Leberzellantikörper Ø, HLA-A3, B7, BW35; DR3

Patient 8 (S. H., geb. 1934)

Bei dem 44-jährigen Patienten waren bereits vor 20 Jahren Schmerzen in den MCP-Gelenken III beidseits, den Ellbogengelenken und den Schultergelenken aufgetreten. Später kamen Beschwerden im MCP- und PIP-Gelenk II links sowie in den Hand- und Kniegelenken hinzu. Diese Beschwerden traten intermittierend auf.

Vor etwa fünf Jahren begann sich das Allgemeinbefinden des Patienten durch zunehmende Müdigkeit, Erschöpfung und Leistungsschwäche zu verschlechtern. Zur Klärung erhöhter Transaminasen wurde eine Leberblindpunktion vorgenommen. Dabei wurde eine starke Siderose der Leberparenchymzellen festgestellt. Ein zirrhotischer Umbau des Parenchyms war noch nicht vollzogen, dagegen kam eine leichte Fibrose zur Darstellung. Die Portalfelder waren geringfügig mit Lymphozyten infiltriert. Die Serumeisenkonzentration war auf 256 mcg/100 ml angestiegen, wobei die EBK zu 100 % abgesättigt war. Spätere Transferrinbestimmungen ergaben bis auf 160 mg/100 ml erniedrigte Werte. Der Patient wurde daraufhin zunächst mit Desferrioxamininjektionen behandelt, später wurde eine Aderlaßbehandlung eingeleitet.

Die Gelenkbeschwerden waren zunächst trotz normaler Serumharnsäurekonzentration als Arthritis urica gedeutet worden. Nach der Diagnose der Grunderkrankung erhielt der Patient Indometacin- und Cortisonpräparate. Eine wesentliche Besserung der Gelenkbeschwerden konnte jedoch dadurch nicht erzielt werden. Bei wiederholten Untersuchungen waren AST, LTT und LE-Aggl. unauffällig. Röntgenologische Untersuchungen der betroffenen Gelenke zeigten keinerlei nennenswerte Veränderungen. Nur an der Halswirbelsäule fanden sich geringgradige dorsale Randkantenausziehungen. Anfang 1978 führte man eine Skelettszintigraphie durch. Dabei zeigten sich in den vom Patienten als

schmerzhaft angegebenen Gelenken Anreicherungen. Die gleichzeitige Röntgenaufnahme der Hände ließ zu diesem Zeitpunkt allenfalls im linken PIP-Gelenk II pathologische Veränderungen vermuten, während insbesondere die MCP-Gelenke noch unauffällig waren.
Ein Jahr später wurde erneut eine Röntgenaufnahme der Hände angefertigt. Jetzt war die Basis der rechten Daumengrundphalanx ulnarseitig durch Zysten so stark aufgelockert, daß hier der Eindruck einer Usurierung entstand.
Am MCP-Gelenk III rechts war ulnarseitig eine breite Randapposition ausgebildet. Sie war durch Zysten so stark aufgelockert, daß sie als halbmondförmiges blasenartiges Gebilde dem Metakarpalkopf angelagert schien. Radialseitig fand sich am Metakarpalkopf ein hakenartiger Fortsatz, der proximalwärts gerichtet war. Am linken MCP-Gelenk III war der Gelenkspalt bereits leicht verschmälert, am Metakarpalkopf war eine ähnliche Apposition wie rechts ausgebildet. Die Ränder der Grundphalanxbasis waren beidseits leicht ausgezogen.
Im PIP-Gelenk II links war der Gelenkspalt eingeengt. Die Knochenstruktur in den benachbarten Skeletteilen schien einerseits verdichtet, andererseits durch zystische Aufhellungen vermindert, wodurch ein sehr unruhiges Bild entstand.
Auch in der Basis der Kleinfingergrundphalanx rechts lagen im ulnaren Abschnitt zahlreiche kleine Zysten.
In den übrigen Gelenken wurden keine pathologischen Befunde erhoben.
Laborbefunde: AST, LTT und LE-Aggl. unauffällig. HLA-Antigene: HLA-A3, B27, BW35.

Patient 9 (W. H., geb. 1922)

Etwa 1969 waren bei dem 56 Jahre alten Patienten intestinale Beschwerden aufgetreten. 1970 wurde bei einer

Laparoskopie eine kleinknotige Leberzirrhose festgestellt. Erst bei einer ein Jahr später vorgenommenen weiteren Laparoskopie wurde im bioptisch entnommenen Lebergewebe mit Hilfe der Eisenfärbung eine hochgradige diffuse Siderose der Leberparenchymzellen, der Gallengangsepithelien und zahlreicher Kupfferscher Sternzellen dargestellt. Eine entzündliche Aktivität war nicht nachweisbar. Die Transaminasen waren stets nur mäßig erhöht. Die Haut des Patienten war von schmutzig-brauner Farbe. Der Serumeisenspiegel lag bei wiederholten Bestimmungen im Bereich zwischen 200 und 300 mcg/100 ml, die freie Eisenbindungskapazität war stark vermindert. Ein zunächst nur subklinischer Diabetes mellitus wurde im Verlauf der Erkrankung manifest, konnte jedoch diätetisch eingestellt werden. Es lag bereits eine Hodenatrophie mit Minderung von Libido und Potenz vor.

Der Vater des Patienten war an einem Leberleiden verstorben. Bei einer Schwester wurde histologisch eine Parenchymsiderose der Leber sowie ein erhöhter Serumeisenspiegel nachgewiesen.

Bei unserer Untersuchung klagte der Patient über Schmerzen in den MCP-Gelenken vor allem des rechten Zeige- und Mittelfingers. Die betroffenen Gelenke wiesen eine leichte Schwellung und Rötung auf und waren in ihrer Beweglichkeit etwas eingeschränkt. Die grobe Kraft der Hände war vermindert. Auch in den Handgelenken gab der Patient Schmerzen an. Röntgenologisch zeigte der Metakarpalkopf des II. Strahles rechts ulnarseitig eine Auflockerung durch mehrere subkortikale Zysten. Einige kleine Zysten lagen auch im ulnaren Anteil der zugehörigen Grundphalanxbasis, die hier eine kleine Randausziehung aufwies.

Im MCP-Gelenk II der linken Hand waren ulnar kleine Randausziehungen am Kopf des Mittelhandknochens und an der Grundphalanxbasis ausgebildet.

An der ulnaren Seite des Kopfes des III. Mittelhandknochens rechts war ein breiter Randwulst zu sehen, der von einem von der Grundphalanxbasis ausgehenden Randosteophyten berührt zu werden schien. Der Metakarpalkopf wies außerdem auch auf der radialen Seite eine proximalwärts gerichtete knöcherne Apposition auf.
Im MCP-Gelenk III links war der ulnare Randwulst am Metakarpalkopf nicht so stark ausgeprägt wie rechts. Im Metakarpalkopf waren mehrere unterschiedlich große zystische Aufhellungen zu erkennen. Auch hier war an der Grundphalanxbasis ulnar eine Randausziehung sichtbar. In den ulnaren Anteilen des Metakarpalkopfes und der Grundphalanxbasis des IV. Strahls rechts waren mehrere größere Zysten lokalisiert.
Leichte degenerative Erscheinungen waren an den distalen Interphalangealgelenken II beidseits und III links zu erkennen.
Damit ergaben sich beginnende Veränderungen am rechten MCP-Gelenk IV, leichte Veränderungen an den MCP-Gelenken II beidseits und deutliche Veränderungen an den MCP-Gelenken III beidseits. An der Handwurzel fielen beidseits eine Sklerosierung der distalen Bereiche des Lunatums sowie zystische Aufhellungen in diesen Handwurzelknochen auf.

Der Patient gab Schmerzen in beiden Schultergelenken an, die Beweglichkeit war in diesen Gelenken nicht in vollem Umfang erhalten. Im Röntgenbild war beidseits eine Sklerose und eine unregelmäßige Begrenzung der Akromioklavikulargelenke zu sehen.
An den Kniegelenken, in denen der Patient bewegungsabhängige Schmerzen verspürte, fielen bei der Röntgenuntersuchung lediglich eine leichte Zuspitzung der Interkondylenhöcker und diskrete Randausziehungen an den oberen und unteren Patellarpolen auf. Die Sprunggelenke, in denen der Patient Schmerzen angab, waren röntgenologisch unauffällig. An der Halswirbelsäule fiel im Röntgenbild eine Streckhaltung sowie eine Knickbildung im mittleren Bereich

auf. Der Zwischenwirbelraum zwischen C 5 und C 6 war leicht verschmälert. Ein inkompletter Blockwirbel war zwischen C 2 und C 3 ausgebildet.
Laborbefunde: AST, LTT und Waaler-Rose-Titer waren bei wiederholter Bestimmung unauffällig. LE-Aggl. Ø, Harnsäure 6,1 mg/100 ml, BSG 4/16; HLA-A1, AW 30, BW 40, BW 44; DR 1.

Patient 10 (L. H., geb. 1926)

Der Patient war zur Zeit der Untersuchung 52 Jahre alt. Vor neun Jahren wurde bei ihm im Lebergewebe, das durch Blindpunktion gewonnen worden war, eine massive Siderose der Hepatozyten und auch einiger Sternzellen festgestellt. Die Transaminasen waren nicht erhöht. Beim Vater des Patienten kam bei der histologischen Untersuchung eine mäßige feinherdige Siderose der Hepatozyten und auch der Sternzellen im sonst unauffälligen Lebergewebe zur Darstellung. Beim 51-jährigen Bruder des Patienten wurden bei der parallel durchgeführten Familienuntersuchung (14) wiederholt pathologische Serumeisenkonzentrationen und verminderte Werte der freien EBK bestimmt.
Dadurch wurde die primäre Genese der Eisenspeicherung sehr wahrscheinlich. Gleichzeitig wurde beim Patienten ein manifester Diabetes mellitus diagnostiziert. Der Serumeisenspiegel betrug damals 193 mcg/100 ml. Eine Porphyrie konnte ausgeschlossen werden.
Der Patient klagte bei unserer Untersuchung über Schmerzen in beiden Handgelenken. Auf der linken Seite waren diese Beschwerden vermutlich auf eine frühere Fraktur des Skaphoids zurückzuführen.
Im Röntgenbild der Hände war auf beiden Seiten jeweils radial am Kopf des Mittelhandknochens des I. Strahls eine deutliche Randbetonung mit zystischen Aufhellungen im angrenzenden Knochen zu erkennen. Auch an der Grundphalanxbasis des linken Zeigefingers waren ulnar eine kleine

Randausziehung und radial einige kleine Zysten zu sehen. Der Gelenkspalt im linken MCP-Gelenk III war etwas verschmälert. Die Knochenstruktur im Metakarpalkopf und in der gelenknahen Grundphalanxbasis war im Seitenvergleich deutlich verdichtet. Von der ulnaren Seite des Metakarpalkopfes ging ein teilweise mit Zysten durchsetzter breiter Randwulst aus, der gegenüber der Rundung der Gelenkfläche deutlich abgesetzt war. Der Gelenkkopf enthielt zahlreiche subkortikale Zysten. Auf der radialen Seite war ein hakenförmiger Fortsatz am proximalen Rand des Gelenkkopfes zu finden. An der Grundphalanxbasis fiel beidseits eine kleine Randausziehung auf (Abb. 4 b). Es kamen also beginnende Veränderungen an beiden MCP-Gelenken I und am linken MCP II und deutliche Veränderungen am linken MCP III zur Abbildung.
In den PIP-Gelenken III beidseits und im gleichen Gelenk des II. Strahls rechts waren deutliche Zysten ausgebildet. Am Grundphalanxkopf des dritten Strahls rechts war ulnar eine kalkdichte Struktur angelagert.
Deutliche arthrotische Erscheinungen waren an den DIP-Gelenken II und III rechts in Form von Zysten und Randausziehungen ausgebildet. Leichtere degenerative Veränderungen waren aber auch an den gleichen Gelenken der Gegenseite und an den DIP-Gelenken IV zu sehen. In den Daumensattelgelenken waren beidseits radial am Multangulum maius Randausziehungen sowie vor allem links in der Umgebung der Basis des Mittelhandknochens mehrere Zysten ausgebildet. Eine erhebliche Gelenkspaltverschmälerung im linken distalen Handgelenk konnte wegen der vorausgegangenen Kahnbeinfraktur nicht gewertet werden. Auf der rechten Seite waren große Zysten im Processus styloideus ulnae sowie kleinere Zysten im Os pisiforme, Triquetrum und auch im distalen Skaphoid vorhanden.
Als morphologisches Korrelat zu den im linken Ellbogengelenk intermittierend auftretenden Schmerzen wurden Randkantenausziehungen am Radiusköpfchen und am Processus

coronoideus gefunden.
Im linken Schultergelenk gab der Patient Schmerzen in Ruhe und bei Bewegung an. Im Röntgenbild bestanden hier im Bereich des Tuberkulum maius kleinfleckige Aufhellungen und Randkantenbetonungen.
In den Kniegelenken bestanden Beschwerden nur bei Bewegung. Dabei traten auch deutliche Krepitationen auf. Röntgenologisch war hier in beiden Gelenken eine spitze Ausziehung der Interkondylenhöcker mit zystischen Veränderungen nachweisbar. Am rechten medialen Tibiaplateau und am gegenüberliegenden Femurkondylus waren die Randkanten etwas ausgezogen. Vom kranialen Patellarpol rechts und den kaudalen Patellarpolen beidseits gingen grobe Randwülste aus, die mit großen Zysten durchsetzt waren. Die patellaren Gelenkflächen waren deutlich sklerosiert.
Laborbefunde: AST kleiner 100, LTT und LE-Aggl. Ø, Harnsäure 5,1 mg/100 ml; HLA-A1, A2 und BW15, BW 17; DR 7.

Patient 11 (W. K., geb. 1929)

Bei dem 49 Jahre alten Patienten traten 1971 starke Schmerzen in den MCP- und PIP-Gelenken der rechten Hand auf, 1972 kamen Beschwerden im rechten Ellbogengelenk und intermittierende Schmerzen in den MCP- und PIP-Gelenken der linken Hand hinzu. Die Gelenke waren damals nicht geschwollen. 1974 klagte der Patient erstmals auch über Schmerzen im linken Knie. Hier waren eine geringfügige Schwellung und bei Bewegung Krepitationen feststellbar. Eine mehrmonatige Behandlung mit Resochin brachte dem Patienten keine Besserung, dagegen sprachen die Beschwerden auf Indometacin gut an.

Beide Handgelenke waren bei der Untersuchung druckschmerzhaft und in der Bewegung geringfügig eingeschränkt. Die Grundgelenke des Zeige- und Mittelfingers waren an beiden Händen etwas geschwollen. Die Beugung war in diesen Gelen-

ken nicht mehr endgradig möglich. Sichere synovitische Erscheinungen waren nicht nachweisbar.
1973 wurden röntgenologisch im Kopf des I. Mittelhandknochens rechts zystische Veränderungen und eine Sklerosierung nachgewiesen. Im rechten MCP-Gelenk II war der Gelenkspalt verengt. Randausziehungen fanden sich am Metakarpalkopf und an der Grundphalanxbasis an der ulnaren Seite. Dort waren auch zystische Aufhellungen nachweisbar.
Im linken MCP II war die Gelenkfläche des Metakarpalkopfes etwas entrundet. Ulnar zeigte er zystische Auflockerungen. Die Knochenstruktur war etwas verdichtet. Bei einer Kontrollaufnahme 1976 war der Gelenkspalt vor allem ulnar verengt.
Am rechten MCP III waren am Metakarpalkopf und an der Grundphalanxbasis ulnar große Randwülste angelagert. Hier war auch die Knochenstruktur zystisch aufgelockert. Der Gelenkspalt war verschmälert. In der Röntgenaufnahme von 1976 hatten diese Veränderungen zugenommen.
Auch im linken MCP III war der Gelenkspalt besonders ulnarseitig verengt. Auf der gleichen Seite waren an der Grundphalanxbasis und am Gelenkkopf Randausziehungen sowie zystische Aufhellungen vorwiegend im Metakarpalkopf zu sehen.
1976 war die Randausziehung am Metakarpalkopf zu einem großen Randwulst ausgewachsen. Auch die Randausziehung an der Grundphalanxbasis war nun stärker ausgeprägt, so daß die Kontur der Grundphalanx ulnarseitig abgeplattet erschien. Damit waren beginnende Veränderungen am rechten MCP-Gelenk I, leichte Veränderungen an den MCP-Gelenken II beidseitig und deutliche Veränderungen an den MCP-Gelenken III beidseitig vorhanden.
An den Kniegelenken kamen arthrotische Veränderungen mit vereinzelten supraartikulär gelegenen Zysten zur Darstellung. Auch im rechten Hüftgelenk fanden sich röntgenologisch Zeichen einer beginnenden "Arthrose".

Laborbefunde: LTT Ø, LE-Aggl. Ø, BSG 8/22; HLA-A2, A9, B27. (Der Patient gab anamnestisch keine tiefsitzenden Kreuzschmerzen oder Augenentzündungen an. Für eine Sakroileitis gab es röntgenologisch keinen Anhalt.)

Somit führten bei diesem Patienten letztlich die Gelenkbeschwerden zur Diagnose der i. H., da im Rahmen der Rheumadiagnostik 1976 eine Serumeisenbestimmung durchgeführt wurde, wobei Werte von 267 und 260 mcg/100 ml bei einer TEBK von 272 mcg/100 ml gemessen wurden. Im Desferrioxamintest wurde vermehrt Eisen im Urin ausgeschieden (1,3 mg in 6 Stunden). Im Leberblindpunktat wurde histologisch eine Siderose vorwiegend der Parenchymzellen festgestellt. Die Portalfelder, die eine geringe Fibrose aufwiesen, waren mit wenigen Lymphozyten und Granulozyten infiltriert. Die Organarchitektur war zum Teil gestört. Eine Zirrhose lag jedoch noch nicht vor. Die Leberwerte lagen noch im Normbereich.
Mit Hilfe des oralen Glukosebelastungstests wurde eine diabetische Stoffwechsellage festgestellt. Im EKG wurde ein inkompletter Rechtsschenkelblock registriert. Die Haut des Patienten war auch an unbelichteten Stellen braun gefärbt.
Bei einem Sohn des Patienten, der Schmerzen in den Fingergrundgelenken angab, wurde eine Röntgenaufnahme der Hände angefertigt. Sie erbrachte jedoch keinen Hinweis auf eine Arthropathie.

Patient 12 (G. L., geb. 1913)

Bevor 1970 bei diesem Patienten erstmals der Verdacht auf eine i. H. erhoben wurde, litt er bereits seit mehreren Jahren an Oberbauchbeschwerden und kolikartigen Schmerzanfällen, die auf eine Cholelithiasis zurückgeführt wurden.
Erhöhte Blutzuckerwerte führten zur Diagnose eines mani-

festen Diabetes mellitus, der mit Sulfonylharnstoffen behandelt wurde.
Die Haut des Patienten war grau-braun verfärbt.
1975 wurde eine Cholezystektomie durchgeführt. Dabei fiel auf, daß die Leber vergrößert und von derber Konsistenz war. In einer Gewebeprobe wurde mikroskopisch ein zirrhotischer Parenchymumbau mit teilweise vollständiger Abschnürung des Parenchyms durch breite Kollagenfaserzüge sichtbar. Alle Hepatozyten zeigten eine hochgradige fein- bis grobgranuläre Siderose. Auch in den Gallengangsepithelien und im Bindegewebe sowie in einigen Sternzellen war Eisen abgelagert. In bioptisch gewonnener Magenschleimhaut wurde eine Siderose der Fundusdrüsenzellen festgestellt. Die Serumeisenkonzentration betrug 227 mcg/100 ml und blieb auch weiterhin im Bereich über 200 mcg/100 ml. Dabei lag die Transferrinkonzentration im unteren Normbereich.
Autoantikörper und ein hämolytisches Syndrom wurden ausgeschlossen. Durch eine intensive Aderlaßtherapie mit Plasmarefusion wurden dem Körper des Patienten von Mai bis Dezember 1976 16 g Eisen entzogen.
Bis Anfang 1979 waren dem Patienten 74 Liter Blut entnommen worden.

Bei unserer Untersuchung gab der Patient an, daß 1944 erstmals Gelenkbeschwerden in Form einer akuten Entzündung im linken Handgelenk aufgetreten seien. 1970 erkrankte er an einer akuten, mit Fieber verbundenen Polyarthritis mittlerer, vor allem aber großer Gelenke, deren Ursache nicht geklärt werden konnte. Eine Gichtarthritis konnte ausgeschlossen werden; die serologische Untersuchung erbrachte keinen pathologischen Befund. Auch bei unserer Untersuchung waren Harnsäure, LTT, AST und LE-Aggl. unauffällig.

Der Patient hatte zur Zeit der Untersuchung bewegungsabhängige Schmerzen in den Daumensattelgelenken, im rechten

MCP-Gelenk II und den PIP-Gelenken III und IV links sowie in den DIP-Gelenken. Am MCP II rechts trat intermittierend eine Rötung und Schwellung auf. Opposition und Abduktion beider Daumen waren eingeschränkt. Die PIP-Gelenke III und IV links waren geschwollen. In diesen Gelenken war auch die Beweglichkeit eingeschränkt. Im linken Handgelenk gab der Patient ebenfalls Schmerzen bei Bewegung an.
Röntgenologisch war der Gelenkspalt des rechten MCP II deutlich verschmälert. Ulnar wies der Metakarpalkopf eine Randwulstbildung auf, die teilweise sklerosiert, teilweise zystisch aufgehellt war. Die Knochenstruktur des Gelenkkopfes war deutlich verdichtet. Die Grundphalanxbasis wies radialseitig mehrere kleine Zysten auf. Der Gelenkkopf erschien entrundet.
Im MCP III links zeigte der Metakarpalkopf einige größere zystische Aufhellungen. Der Gelenkspalt des MCP IV links war deutlich verengt. An der ulnaren Seite fiel im Seitenvergleich eine kleine Randwulstbildung am Metakarpalkopf auf, die subkortikale Zysten aufwies. Im medialen Abschnitt des Gelenkkopfes schien die Grenzlamelle auf einer 1 mm langen Strecke unterbrochen zu sein. Diese "Usurierung" könnte jedoch durch die Projektion einer Zyste auf die Kortikalis zustande gekommen sein. Die Grundphalanxbasis war ulnar etwas ausgezogen. Es lag eine Sklerosierung der gelenkspaltnahen Spongiosa vor. Der Kopf des Mittelhandknochens war radial hakenförmig ausgezogen. Diese Veränderung fiel auch am linken MCP V auf. Auch hier war im Seitenvergleich die Spongiosa etwas verdichtet. Zystische Aufhellungen waren hier sowohl im Metakarpalkopf als auch in der Grundphalanxbasis sichtbar. Somit waren beginnende Veränderungen im linken MCP-Gelenk III, leichte Veränderungen im linken MCP V und deutliche Veränderungen im rechten MCP II und im linken MCP IV ausgebildet.

Der Gelenkspalt der PIP-Gelenke II und IV links war besonders ulnarseitig verengt. Sowohl an den Grundphalanxköp-

fen als auch an den Mittelphalanxbasen waren an der ulnaren Seite an beiden Fingern grobe Randzacken zu sehen. Die Skelettelemente in Nähe der beiden Gelenke waren erheblich sklerosiert und zum Teil mit größeren Zysten durchsetzt (der linke Zeigefinger war distal des Mittelgelenkes amputiert). Der Kopf der Grundphalanx des rechten Mittelfingers war etwas sklerosiert und mit kleinen Zysten durchsetzt. Eine erhebliche Sklerosierung, zystische Aufhellungen und Randzackenbildungen waren an den Endgelenken der Mittelfinger und des rechten Zeigefingers ausgeprägt. Die übrigen DIP-Gelenke waren in geringerem Ausmaß degenerativ verändert.
Sehr stark verdichtet war die Knochenstruktur der an den Daumensattelgelenken beteiligten Skeletteile. An den großen Vieleckbeinen waren radial große Randzacken ausgebildet. Sie waren teilweise, vor allem rechts, von Zysten durchsetzt. Am rechten Trapezium war radial eine Kapselverkalkung zu erkennen. Beidseits war die distale Ulna durch große Zysten aufgehellt. Rechts waren die Gelenkflächen des distalen Radioulnargelenks sklerosiert und unregelmäßig begrenzt. Im Skelettszintigramm fielen deutlich umschriebene Anreicherungen über dem MCP II rechts, über dem Daumensattelgelenk beider Hände, über dem PIP-Gelenk IV links sowie etwas schwächer ausgeprägt über dem PIP-Gelenk III links und dem MCP-Gelenk IV links auf. Im Seitenvergleich waren zudem leichte Aktivitätsspeicherungen über dem PIP-Gelenk III rechts und über den MCP-Gelenken III und V links sowie über dem MCP I rechts zu erkennen. Intensive Aktivitätsfelder waren auch über den ulnaren proximalen Handwurzelbereichen beider Hände registriert worden.

Seit 1960 bestanden Schmerzen an beiden Kniegelenken, die zu Beginn der Bewegung verstärkt auftraten. Im Röntgenbild waren lediglich diskrete Veränderungen an den Patellarpolen und an den lateralen Tibiakondylen zu sehen. An der

Lendenwirbelsäule wurden lediglich geringe degenerativ bedingte Randkantenausziehungen vorgefunden. Laborbefunde: HLA-A2, -A3, B7, BW16; DR 2. Rheumaserologie s.o.

Patient 13 (F. L., geb. 1939)

1975 fielen bei diesem Patienten anläßlich einer Routineuntersuchung erhöhte Transaminasen auf. Die Leber war leicht vergrößert tastbar und druckempfindlich. Im Lebergewebe, das durch Blindpunktion entnommen wurde, war zwar mikroskopisch eine Verbreiterung der Periportalfelder mit netzförmiger Fibrose zu sehen, doch waren noch keine Septen im Sinne eines zirrhotischen Umbaus ausgebildet. Es bestand eine lockere lymphoidzellige Infiltration der Periportalfelder und eine mäßige Gallengangsproliferation. In den Leberzellen, den Gallengangsepithelien, in einigen Kupfferschen Sternzellen und in Bindegewebszellen der Periportalfelder kamen ausgeprägte Eisenablagerungen zum Vorschein. Bei vier weiteren Leberblindpunktionen konnte dieser Befund bestätigt werden. Die Serumeisenkonzentration betrug damals 220 mcg/100 ml. Eine Aderlaßbehandlung mit Plasmarefusion führte bald zu einer Besserung der Befunde. Bisher waren 122 Aderlässe durchgeführt worden. 1977 wurde der histologische Befund kontrolliert. Die Siderose der Hepatozyten war etwas zurückgegangen, in den Sternzellen fand sich kaum und in den Gallengangsepithelien nur noch stellenweise Eisenpigment. Der Umbau des Leberparenchyms hatte nicht zugenommen. Ein Diabetes mellitus lag noch nicht vor. Ursachen sekundärer Siderosen konnten ausgeschlossen werden. Bei der Familienuntersuchung (14) wiesen zwei Schwestern des Patienten wiederholt erhöhte Serumeisenkonzentrationen und eine Absättigung der EBK bis zu 100 % auf.

Mitte 1978 traten erstmals an den MCP-Gelenken II und III

beidseits intermittierend leichte Schwellung und Rötung sowie Schmerzen in Ruhe und bei Bewegung auf. Rechts waren die Beschwerden stärker ausgeprägt als links.
Röntgenbefund: Am rechten MCP-Gelenk II waren am Metakarpalkopf und an der Grundphalanxbasis diskrete Randbetonungen zu erkennen. Im Gelenkkopf kamen an der ulnaren Seite auch zystische Aufhellungen zum Vorschein.
Kleinere Randausziehungen waren auch am MCP II links ausgebildet. Die Spongiosa erschien im Gelenkkopf ulnarseitig etwas verdichtet. Zentral enthielt dieser eine größere zystische Aufhellung.
Der Metakarpalkopf des MCP III rechts wies mehrere kleine Zysten auf, die Grundphalanxbasis war an der ulnaren Seite leicht ausgezogen.
Kleine zystische Aufhellungen zeigte auch der Kopf des III. Mittelhandknochens links vor allem ulnarseitig. Radial war an die Grundphalanxbasis ein Ossikel von 2 mm Durchmesser angelagert. Der Gelenkkopf war deutlich sklerosiert. An diesen Grundgelenken waren also leichte bzw. beginnende Veränderungen ausgebildet (Abb. 8 a und b).

Im linken Daumensattelgelenk war das Trapezium radialwärts ausgezogen und etwas verdichtet. Im Seitenvergleich war die Knochenstruktur des rechten Handgelenks aufgelockert, strähniger und kalksalzärmer. Im Szintigramm der Hände waren über den vier betroffenen Grundgelenken umschriebene Anreicherungen lokalisiert, die links intensiver waren. Über beiden Handwurzelbereichen wurde eine gleichmäßige Speicherung abgebildet. Über dem linken Daumensattelgelenk wurde eine deutlich höhere Aktivität registriert (Abb. 8 c).
Laborbefunde: BSG 3/10, AST kleiner 100, LTT und LE-Aggl. Ø. Harnsäure 5,7 mg/100 ml. HLA-A9, A11, B12(BW44), B14; DR 3/7.

Patient 14 (M. R., geb. 1913)

Bei dem 65-jährigen Patienten wurde vor sieben Jahren eine Lebererkrankung festgestellt. Die Leber erschien bei der Palpation vergrößert und konsistenzvermehrt. Vor allem aber fiel die intensive dunkelbraune Hautfarbe des Patienten auf. Die Leberfunktionstests waren unauffällig, die Transaminasen nur geringfügig erhöht. Dagegen war die Serumeisenkonzentration auf 270 mcg/100 ml angestiegen. Die Transferrinkonzentration war erniedrigt. Es wurde daher eine Leberblindpunktion durchgeführt. Die feingewebliche Untersuchung erbrachte eine tpyische Siderose und bereits eine Fibrose des Leberparenchyms.

Die Mutter des Patienten war mit 78 Jahren vermutlich an einem Leberzellkarzinom verstorben.

Bei der klinischen Untersuchung gab der Patient Schmerzen im Bereich der MCP-Gelenke II und III rechts an. In diesem Bereich war auch eine geringe Schwellung sichtbar. Röntgenologisch war im Kopf des I. rechten Mittelhandknochens eine verdichtete Zone mit zystischen Aufhellungen erkennbar. Im rechten MCP-Gelenk II war an der Grundphalanxbasis ulnar eine kleine Randausziehung ausgebildet. Im Kopf lagen hier kleine Zysten.
Auch im Metakarpalkopf des MCP II links waren einzelne zystische Aufhellungen zu erkennen.
Der Gelenkspalt des rechten MCP III war besonders ulnar eingeengt. Der Metakarpalkopf war zystisch aufgelockert. Auf der radialen Seite war eine knöcherne Apposition am proximalen Rand der Rundung des Metakarpalkopfes ausgebildet.
Im linken Handgelenk, wo der Patient geringe Beschwerden in Form eines Spannungsgefühls angab, waren im Röntgenbild im distalen Bereich des Skaphoids, im proximalen Capitatum, im ulnaren Anteil der Basis des II. Mittelhand-

knochens und im Processus styloideus ulnae sowie im Lunatum Zysten und zystische Aufhellungen dargestellt. Auch im rechten Processus styloideus ulnae und im zentralen Skaphoid war die Knochenstruktur zystisch aufgelockert.

Im Skelettszintigramm war eine umschriebene Speicherung über dem rechten MCP III besonders intensiv ausgeprägt. Eine geringere Anreicherung war über dem rechten MCP I zu sehen. Während über der rechten Handwurzel die Aktivität diffus verteilt war, ergaben sich links über dem proximalen ulnaren Handwurzelbereich und distal/radial davon zwei umschriebene Zonen von höherer Aktivität.
Der Patient klagte ferner über Schmerzen in beiden Schultergelenken, die eine Elevation des rechten Armes über 90 ° unmöglich machten.
Im linken Schultergelenk kamen im Röntgenbild am Tuberkulum maius in einer sklerosierten Zone mehrere bis zu 2 mm große Zysten zur Abbildung. Auch rechts waren hier kleinere zystische Aufhellungen erkennbar. Die Kortikalis war im lateralen Umfang des Humeruskopfes gewellt und durch zystische Aufhellungen unscharf.
In beiden Kniegelenken traten seit einigen Jahren Schmerzen vor allem zu Beginn der Bewegung auf. Beidseits lagen hier im Bereich der Interkondylenhöcker einzelne Zysten. Am oberen Patellarpol rechts kam ein freies Knochenstück zur Darstellung. In der Umgebung waren schwere zystische Veränderungen und eine erhebliche Sklerosierung ausgebildet.
In beiden Sprunggelenken, in denen der Patient Schmerzen angab, konnte radiologisch kein pathologischer Befund erhoben werden.
Laborbefunde: BSG 12/29, AST kleiner 100, LTT und LE-Aggl. Ø, Harnsäure 5,5 mg/100 ml. Serumeisen 259 mcg/100 ml, freie EBK 0 mcg/100 ml. HLA-A3, B7; DR 2(8).

Patient 15 a (H. R., geb. 1920)

1974 wurde bei diesem Patienten eine Laparoskopie mit Leberbiopsie vorgenommen. Im entnommenen Lebergewebe wurde eine für i. H. charakteristische Siderose der Hepatozyten festgestellt. Dieser histologische Befund wurde im weiteren Verlauf noch durch zwei weitere Leberblindpunktionen bestätigt. Ferner wurde ein subklinischer Diabetes mellitus festgestellt. Seither wurde der Patient mit Desferalinjektionen behandelt.

Der Patient gab bei der Untersuchung Schmerzen in den MCP-Gelenken an. Das rechte MCP III erschien verdickt. Auch in den Handgelenken verspürte er Beschwerden.

Röntgenologisch erschien der Metakarpalkopf des rechten MCP I medial eingedellt und enthielt zystische Aufhellungen. Auch der Metakarpalkopf des linken MCP I war erheblich durch Zysten aufgelockert und deutlich sklerosiert.
Eine leichte Verdichtung der Spongiosa und eine subkortikale zystische Aufhellung waren am linken MCP II eben erkennbar. Im rechten MCP III war der Kopf des Mittelhandknochens mit zystischen Aufhellungen durchsetzt. An der Grundphalanxbasis schien ulnar die Kortikalis unterbrochen zu sein. Auch am Kopf des Mittelhandknochens des rechten Kleinfingers erschien die Kortikalis auf einer Strecke von 2 bis 3 mm unterbrochen. Möglicherweise kam diese Kortikalisunterbrechung aber durch eine Oberlagerung durch kleine Zysten zustande. Auch die Grundphalanxbasis zeigte ulnarseitig einzelne Zysten. Somit ergaben sich röntgenologisch leichte Veränderungen an den MCP-Gelenken I beidseits sowie III und V rechts.

An den großen Vielecksbeinen beider Handwurzeln waren kleine Randausziehungen ausgebildet. Links war das distale Kahnbein zystisch aufgelockert.

Szintigraphisch wurde über beiden Händen im Bereich der Fingergelenke eine symmetrische Verteilung der Aktivität ohne umschriebene Anreicherung dargestellt. Ober dem linken Handwurzelbereich war dagegen im Seitenvergleich die Aktivität höher als rechts. Ober der proximalen Handwurzel war sie am intensivsten.
Der Patient klagte außerdem über bewegungsabhängige Schmerzen in beiden Kniegelenken. Diese Gelenke waren voll beweglich. Dabei traten Krepitationen auf. Röntgenologisch waren an den medialen Tibiakondylen und am linken medialen Femurkondylus Randwülste mit zystischen Aufhellungen ausgebildet. Spitze Ausziehungen und knöcherne Appositionen waren an den Interkondylenhöckern zu erkennen. In diesem Bereich waren ebenfalls zystische Auflockerungen sichtbar. Im Vergleich zur Gegenseite war rechts der Weichteilmantel im Bereich des Kniegelenks deutlich breiter. Auf den Seitaufnahmen waren an beiden unteren Patellarpolen und am linken oberen Patellarpol Randwülste erkennbar. Am linken oberen Patellarpol war die Knochenstruktur durch Zysten erheblich aufgelockert. Die Spongiosa beider Patellae war deutlich verdichtet. Rechts war die Zirkumferenz des Femurepikondylus entrundet. Zystische Aufhellungen waren in der vorderen Tibiakante lokalisiert. Links projizierte sich ein 1,5 cm langes und 0,7 cm breites ovales, zystisch stark aufgelockertes Ossikel in den dorsalen Gelenkspalt.
An den Hüftgelenken gab der Patient ebenfalls leichte Beschwerden an. Im Röntgenbild war rechts der Hüftkopf lateral etwas entrundet, hier waren kleinere zystische Auflockerungen vorhanden. Am oberen lateralen Pfannenrand sah man eine deutliche Sklerosierung mit unregelmäßigen zystischen Auflockerungen. Auf der linken Seite war nur der laterale Pfannenrand etwas sklerosiert.
Laborbefunde: BSG 3/8, Harnsäure 7,1 mg/100 ml, AST kleiner 100, LTT Ø; LE-Aggl. Ø. HLA-A3, AW32, B27, BW40; DR 2.

Patient 15 b (H. R., geb. 1943)

Beim Sohn des Patienten 15 a wurden 1974 pathologische Leberwerte festgestellt. Die histologische Untersuchung eines Leberblindpunktats erbrachte eine Siderose der Hepatozyten. Die Serumeisenkonzentration betrug 221 mcg/100 ml bei einer freien EBK von nur 32 mcg/100 ml. Später wurde zusätzlich eine Laparoskopie durchgeführt. Dabei war die Leber makroskopisch feingranuliert und bräunlich verfärbt. Dies entsprach im histologischen Bild einer mäßig starken perilobulären und intralobulären Fibrose. Ein zirrhotischer Parenchymumbau war noch nicht vorhanden. In den Leberzellen, einigen Kupfferschen Sternzellen und in den Periportalfeldern war massiv Eisen abgelagert. In der Haut der Axillarfalte konnte in der feingeweblichen Untersuchung mit Hilfe der Eisenfärbung eine Siderose der Schweißdrüsenzellen nachgewiesen werden. Nach parenteraler Desferrioxamingabe wurden im Urin in sechs Stunden mehr als 2 mg Eisen ausgeschieden. Der Serumeisenspiegel war nun auf 234 mcg/100 ml angestiegen und die EBK zu 100 % abgesättigt. Bisher (1979) wurden 60 Aderlässe von jeweils 500 ml vorgenommen.

Obwohl der Patient über Schmerzen in den MCP-Gelenken klagte, konnten im Röntgenbild lediglich leichte ulnare Kantenbetonungen an den Metakarpalköpfen des II. und III. Strahles beider Hände dargestellt werden. Auch szintigraphisch konnte keine umschriebene Anreicherung von pathologischer Wertigkeit registriert werden. Sowohl über den Fingergelenken als auch über den Handwurzeln war die Aktivität symmetrisch und diffus verteilt.
Somit bestanden bei diesem Patienten nur Arthralgien im Bereich der MCP-Gelenke, wobei kein eindeutig pathologischer radiologischer Befund erhoben werden konnte.

Laborbefunde: BSG 3/8, AST kleiner 100; LTT Ø, LE-Aggl. Ø. HLA-A1, AW32, B8, BW40; DR Ø.

Patientin 16 (H.R., geb. 1943)

Bei der 35-jährigen Patientin bestand seit zehn Jahren eine sekundäre Amenorrhoe. Die Patientin litt seit längerer Zeit an Oberbauchbeschwerden und Alkoholunverträglichkeit, die Leber war vergrößert tastbar und druckdolent, die Transaminasen stets leicht erhöht. Die 1978 durchgeführte Leberblindpunktion erbrachte eine beginnende feinknotige Zirrhose mit einer ausgeprägten Siderose der Leberzellen. Auch in den bioptisch gewonnenen Drüsenzellen der Magenschleimhaut waren massive Eisenablagerungen nachweisbar. Die Patientin fiel außerdem durch ihre bräunliche Hautfarbe auf. Die Serumeisenkonzentration betrug 230 mcg/100 ml. Die freie EBK war auf 45 mcg/100 ml abgesunken. Vor einer Desferrioxamininjektion wurden im Urin 0,10 mg Eisen innerhalb von sechs Stunden ausgeschieden, nach der Injektion waren es im gleichen Zeitraum 3,39 mg Eisen. Die Serumferritinkonzentration war mit 9980 ng/ml stark erhöht. Im oralen Glukosebelastungstest wurde ein subklinischer Diabetes mellitus nachgewiesen. Eine Porphyrie wurde ausgeschlossen. Der Großvater der Patientin war an einem Malignom der Leber verstorben.

Die Patientin klagte über Schmerzen in beiden Handgelenken und den MCP- und DIP-Gelenken der Finger. Zeitweise waren die MCP-Gelenke leicht geschwollen, jedoch nicht gerötet. Die Patientin konnte dann die Hände nicht zur Faust schließen, die grobe Kraft war vermindert. Im Röntgenbild konnte lediglich eine diffuse Mineralsalzminderung des Handskeletts festgestellt werden. Im Szintigramm der Hände kam es zu einer seitensymmetrischen diffusen Anreicherung über den MCP-Gelenken sowie zu einer seitensymmetrischen Mehranreicherung über den Handgelenken. Die pathologische Wertigkeit konnte infolge der Symmetrie der Verteilung nicht eindeutig geklärt werden. Ferner konnten röntgenologisch auch keine den angegebenen Beschwer-

den im linken Kniegelenk und in beiden Hüftgelenken zugrundeliegenden Skelettveränderungen nachgewiesen werden.
Laborbefunde: BSG 18/50, Harnsäure 5,4 mg/100 ml, AST kleiner 100; LTT Ø. HLA-A2, BW16, B27.

Patientin 17 (W. S., geb. 1948)

Bei der ein Jahr jüngeren Schwester der Patientin (14) wurde 1973 eine i. H. diagnostiziert. Damals wurde auch die 30 Jahre alte Patientin 17 untersucht, wobei jedoch Serumeisenspiegel und Eisenbindungskapazität noch im Normbereich lagen. Zwei Jahre später setzte eine Störung des Menstruationszyklus ein, die bald darauf in eine seither persistierende sekundäre Amenorrhoe überging. Zu diesem Zeitpunkt war die Serumeisenkonzentration auf 307 mcg/100 ml erhöht. Anfang 1978 wurde eine Leberpunktion durchgeführt. Bei der histologischen Untersuchung konnte eine massive Siderose der Hepatozyten nachgewiesen werden. Die Kupfferschen Sternzellen enthielten fast keine Eisenablagerungen. Das periportale Bindegewebe war leicht verbreitert und zeigte eine geringe lymphozytäre Infiltration sowie zipfelige Ausläufer, die nicht ins Parenchym übergriffen. Die Läppchenstruktur des Parenchyms war noch gut erhalten. Zusätzlich wurde eine Nierenpunktion durchgeführt. Auch hier war im feingeweblichen Bild in den Epithelzellen einzelner Tubulusabschnitte (Schaltstücke) etwas feinkörniges Eisenpigment abgelagert. Die Serumferritinkonzentration betrug 947 ng/ml und war damit deutlich erhöht. Der Serumeisenspiegel lag bei Kontrolluntersuchungen immer im Bereich um 300 mcg/100 ml, wobei die ungesättigte EBK sehr stark vermindert war.

Bei unserer Untersuchung gab die Patientin in den DIP-Gelenken der Finger II bis V beidseits Schmerzen an, die seit längerer Zeit intermittierend auftraten und in Ruhe

und Bewegung gleich stark ausgeprägt waren. Klinisch war an den betroffenen Gelenken eine leichte Rötung und Schwellung festzustellen. Erst seit einigen Monaten bestanden Beschwerden an den MCP-Gelenken II und III rechts in Form von intermittierenden Schmerzen, vor allem bei Bewegung. Das MCP II rechts war subjektiv stärker betroffen und wies klinisch eine leichte Schwellung ohne Rötung auf. Röntgenologisch war jedoch weder an den DIP- noch an den MCP-Gelenken ein pathologischer Befund zu erheben. Der Mineralsalzgehalt des Handskeletts war jedoch erheblich vermindert. Die Endphalangen der Mittelfinger wichen seitengleich nach ulnar ab.
Dagegen stellte sich im Skelettszintigramm beider Hände eine deutlich vermehrte umschriebene Aktivitätsanreicherung über dem MCP-Gelenk II rechts dar. Eine schwache Mehranreicherung war auch über dem rechten MCP-Gelenk III zu erkennen. Ober den Handwurzeln war die Speicherung symmetrisch.
Laborbefunde: BSG 11/27; LTT Ø, LE-Aggl. Ø; AST kleiner 100, Harnsäure 5,5 mg/100 ml, Serumeisen 370 mcg/100 ml, UEBK 0 mcg/100 ml; HLA-A2, A3, B5, BW35; DR 2/6. Bei der ein Jahr jüngeren Schwester der Patientin, die fünf Jahre früher an i. H. erkrankte, wurde eine atypische rheumatoide Arthritis diagnostiziert (14). Genaue Befunde hierüber lagen jedoch nicht vor.

Patient 18 (O. S., geb. 1914)

Bei dem Patienten, der durch seine stark bräunliche Hautfärbung auffiel, wurde schon vor 14 Jahren (1965) eine i. H. nachgewiesen. Es lag bereits eine mäßig aktive kleinknotige Leberzirrhose vor. In den Leberzellen war in charakteristischer Weise Eisen abgelagert. Die Diagnose der "Pigmentzirrhose" wurde durch weitere Laparoskopien mit Biopsie bestätigt. 1975 betrug die Serumeisenkonzentration 334 mcg/100 ml. Die freie Eisenbindungska-

pazität war auf 37 mcg/100 ml vermindert. Ein manifester Diabetes mellitus konnte durch deutlich erhöhte postprandiale Blutzuckerspiegel nachgewiesen werden. Ursachen sekundärer Siderosen konnten ausgeschlossen werden.

Seit 1975 hatte der Patient Schmerzen im rechten MCP-Gelenk II. Die Beweglichkeit war nicht eingeschränkt. Das Gelenk war jedoch druckschmerzhaft. Einige Wochen vor unserer Untersuchung (1979) begann auch das gleiche Gelenk der Gegenseite zu schmerzen.
Im Röntgenbild zeigte sich im rechten MCP-Gelenk II eine deutliche Gelenkspaltverschmälerung und eine Sklerose der gelenknahen Knochenstrukturen.
Auch in den Ellbogengelenken verspürte der Patient seit etwa drei Jahren Schmerzen. Bei der Röntgenuntersuchung wurden jedoch nur rechts minimale degenerative Veränderungen festgestellt. An der Halswirbelsäule war eine Osteochondrose und Spondylose an C 6/7 und eine Einengung des Foramen intervertebrale C 6/7 rechts nachweisbar.

Laborbefunde: LTT Ø, AST kleiner 100, BSG 7/16, Harnsäure 7,5 mg/100 ml; HLA-A2, A9, B12, BW15; DR 7.

Patientin 19 (A. S., geb. 1932)

Die 46 Jahre alte Patientin litt bereits seit vier Jahren an rezidivierenden Schmerzen und Schwellungen der MCP-Gelenke II und III beidseits und beider Handgelenke, bevor sie 1977 wegen dieser Beschwerden untersucht wurde. Im Röntgenbild zeigten sich zu diesem Zeitpunkt nur am MCP-Gelenk II und III der rechten Hand geringe Veränderungen.
Auf einem zwei Jahre später angefertigten Röntgenbild beider Hände war der Gelenkspalt im rechten MCP-Gelenk II deutlich verschmälert. Am Metakarpalkopf hatte sich an der ulnaren Seite ein Randwulst entwickelt.

Im linken MCP-Gelenk II waren jetzt ulnar leichte Randausziehungen am Metakarpalkopf und an der Grundphalanxbasis zu sehen.
Der Gelenkspalt im rechten MCP III war etwas eingeengt. Auch hier war am Metakarpalkopf auf der ulnaren Seite ein Randwulst ausgebildet. Die Grundphalanxbasis wies auf der ulnaren Seite eine kleine Randausziehung auf.
Auch im linken MCP III war der Gelenkspalt leicht verschmälert. Am Metakarpalkopf war ebenfalls ulnar ein Randwulst und an der Grundphalanxbasis ulnar eine Randausziehung zu erkennen. Die Veränderungen hatten somit an allen betroffenen Grundgelenken deutlich zugenommen.
Die Röntgenaufnahme der Kniegelenke zeigte eine leichte Ausziehung der Interkondylenhöcker sowie leichte Randkantenbetonungen.

Bei der aufgrund der Gelenkerkrankung vorgenommenen eingehenden Untersuchung wurde eine Hepatomegalie festgestellt, die sonographisch bestätigt wurde. Die Transaminasen waren leicht erhöht. Die Serumeisenkonzentration schwankte bei wiederholten Kontrollen zwischen 170 und 230 mcg/100 ml. Die freie EBK war stets stark vermindert. Daraufhin wurde eine Leberpunktion durchgeführt. Im histologischen Präparat wurde eisenpositives Pigment in den Parenchymzellen, in den Gallengangsepithelien und im Bindegewebe nachgewiesen. Die Organarchitektur war bereits durch Bindegewebssepten und noduläre Regenerate im Sinne eines zirrhotischen Umbaus gestört. Die Serumferritinkonzentration betrug 1800 ng/ml (Norm: 21 bis 213 ng/ml).
Der Vater der Patientin war mit 41 Jahren an einer Lebererkrankung verstorben.
Laborbefunde: LTT und LE-Aggl. negativ. Serumharnsäurekonzentration im Normbereich. HLA-A1, A2, BW15, BW37.

Patient 20 (F. S., geb. 1907)

Bei diesem Patienten, der zur Zeit unserer Untersuchung 71 Jahre alt war, lag seit 14 Jahren ein manifester Diabetes mellitus vor, der seit 1966 nur noch mit Insulin einstellbar war. Bereits damals wurde aufgrund entsprechender Untersuchungsbefunde der Verdacht auf eine Lebererkrankung erhoben. Bei einer erneuten Untersuchung im Jahr 1970 fielen die graubraune Hautfarbe des Patienten, das Fehlen der Sekundärbehaarung und die Atrophie der Keimdrüsen auf. Die Leber war palpatorisch vergrößert und in ihrer Konsistenz vermehrt. Die feingewebliche Untersuchung des Lebergewebes zeigte eine ausgeprägte Siderose und eine Fibrose. Der Serumeisenspiegel war auf 220 mcg/100 ml angestiegen. Eine Porphyrie oder Alkoholabusus als Ursachen sekundärer Siderosen konnten ausgeschlossen werden. In den folgenden zwei Jahren erhielt der Patient über 1000 Desferalinjektionen. Zusätzlich wurden Aderlässe vorgenommen. 1973 war bei einer histologischen Kontrolle nur noch eine mäßige Siderose des Leberparenchyms festzustellen. Leider hatte jedoch inzwischen ein zirrhotischer Umbau des Lebergewebes stattgefunden.

Elektrokardiographisch wurde 1971 ein AV-Block I. Grades nachgewiesen. Zwei Jahre später wurden supraventrikuläre Extrasystolen aufgezeichnet und 1976 traten diffuse Repolarisationsstörungen hinzu. 1970 wurde bei einem der beiden Söhne des Patienten eine Serumeisenkonzentration von 185 mcg/100 ml gemessen. Zwei Jahre später war auch beim zweiten Sohn der Serumeisenspiegel auf 175 mcg/100 ml erhöht.

Bei der Befragung gab der Patient keinerlei Gelenkbeschwerden an. Lediglich in den Handgelenken verspürte er manchmal ein Gefühl der Steifigkeit. Klinisch waren beide Hände

unauffällig. Selbst im am stärksten veränderten linken MCP-Gelenk II war keine Bewegungseinschränkung festzustellen.
Röntgenologisch war im rechten MCP-Gelenk II die gelenknahe Spongiosa des Metakarpalkopfes deutlich verdichtet. Subkortikal fanden sich hier mehrere kleine Zysten; insgesamt lagen also in diesem Gelenk beginnende Veränderungen vor.
Im Metakarpalkopf des II. Strahls links war die Knochenstruktur grobsträhnig sklerosiert. Im gesamten mit der Grundphalanxbasis artikulierenden Bereich des Metakarpalkopfes war die Kortikalis durch viele kleine Zysten zerstört. Einzelne Zysten im zentralen Bereich schienen noch von der Grenzlamelle bedeckt zu sein. Ulnar war an den Metakarpalkopf ein 2 mm großes Ossikel angelagert. Der Gelenkspalt war deutlich verengt. Somit lagen im MCP-Gelenk II links schwerste Veränderungen vor (Abb. 6).

An den Mittelhandknochen des V. Strahles beider Seiten fanden sich ulnar kleine Randbetonungen. Jeweils gegenüber lagen in den Grundphalanxbasen Zysten.
Die Grundphalanx des Mittelfingers der linken Hand wies in ihrem Kopf eine gelenknahe Sklerosierung und radial eine größere Zyste mit sklerosiertem Randsaum auf. Eine große Zyste lag auch im Kopf der Grundphalanx des linken Ringfingers.
An den Interphalangealgelenken beider Daumen war an der Basis der Endphalanx radial eine Randausziehung sichtbar. Auf beiden Seiten enthielten die Köpfe der Grundphalangen zahlreiche Zysten. In diesem Bereich war die Knochenstruktur deutlich verdichtet. Der linke Diskus radioulnaris war verkalkt. Auch der rechte Diskus radioulnaris wies eine Verkalkung auf, die jedoch nicht so stark ausgeprägt war. Auf beiden Seiten zog sich eine kalkdichte Verschattung in den Spalt zwischen Lunatum und Triquetrum hinein (Abb. 10). Eine Xeroradiographie der Hände zeigte im we-

sentlichen die gleichen Veränderungen wie das Röntgenbild, ließ sie aber deutlicher zur Darstellung kommen.
Bei der szintigraphischen Untersuchung beider Hände wurden umschriebene Aktivitätsfelder über beiden MCP-Gelenken II aufgezeichnet. Auf der rechten Seite war über allen Handwurzelknochen eine stark vermehrte Aktivität meßbar, während sie links nur im proximalen Bereich der Handwurzel geringfügig vermehrt gespeichert wurde.

Die Röntgenuntersuchung beider Kniegelenke zeigte ebenfalls ausgeprägte Veränderungen, obwohl der Patient auch hier keine Beschwerden angab und klinisch kein wesentlicher pathologischer Befund erhoben werden konnte.

In der anterior-posterioren Aufnahme und in den Seitaufnahmen kamen beidseits kalkdichte Verschattungen im Bereich der Menisci (rechts ausgeprägter als links) zur Abbildung. Rechts waren sowohl im medialen als auch im lateralen Meniskus grobe streifige Kalkablagerungen zu sehen (Abb. 12). Diese Kalkablagerungen waren links feinkörniger. In der Seitaufnahme waren diese Verkalkungen sowohl dorsal als auch ventral im Bereich der Menisci zu sehen.
An der lateralen Seite des rechten Femurkondylus fand sich im Weichteilgebiet eine bandförmige, streifige Verdichtung mit kleineren Kalkablagerungen. Die Knochenstruktur des Femurkondylus erschien hier aufgelockert und unregelmäßig. In der ap-Aufnahme war rechts eine Verkalkung des hyalinen Knorpels der Fossa intercondylica des Femurs in Form einer bandförmigen parallel zur Kortikalis verlaufenden Kalkablagerung zu sehen (Abb. 12). Ähnliche hyaline Knorpelverkalkungen waren auf einer Strecke von einem Zentimeter am rechten lateralen Tibiakondylus und auf einer Strecke von 0,5 cm am linken lateralen Tibiakondylus ausgebildet.

Auf beiden Seiten war der hyaline Knorpel an der gesamten dorsalen Zirkumferenz der Femurkondylen verkalkt (Abb. 13 a und b). Rechts war eine solche Verkalkung auch an der vorderen Zirkumferenz ausgebildet und ebenso war an der Gelenkfläche der Patella stellenweise eine Chondrocalcinose erkennbar. Sogar im Tibiofibulargelenk kamen auf beiden Seiten Kalkablagerungen zur Darstellung. Im Xeroradiogramm der Kniegelenke kamen die gleichen Veränderungen zur Abbildung, wobei insbesondere die Kalkablagerungen deutlicher dargestellt wurden als auf der Röntgenaufnahme.
An der Lendenwirbelsäule fanden sich röntgenologisch lediglich altersentsprechende geringfügige spondylotische Randausziehungen an LWK 3 und 4, die den angegebenen Beschwerden des Patienten entsprachen.
Die Beckenübersicht zeigte nur an den Hüftgelenken geringe arthrotische Veränderungen. Links wurden eine geringe Gelenkspaltverschmälerung, ein leicht sklerosiertes Pfannendach und kleine Randausziehungen zwischen Hüftkopf und Schenkelhals dargestellt. Am gesamten Skelett war eine diffuse Osteoporose nachweisbar.
Laborbefunde: Harnsäure 1,8 mg/100 ml, AST kleiner 100, LTT Ø, LE-Aggl. Ø, BSG 29/70. HLA-A11, A28, BW16, BW35; DR 1.

Patient 21 (G. T., geb. 1905)

Vor 13 Jahren (1965) wurde bei diesem Patienten die i. H. durch die histologische Untersuchung von Lebergewebe gesichert. Die Serumeisenkonzentration bewegte sich bei zahlreichen Kontrolluntersuchungen im Bereich zwischen 190 und 230 mcg/100 ml. Die freie EBK war dabei teilweise bis auf 0 mcg/100 ml vermindert. Der Patient hatte eine auffällig bräunliche Hautfarbe. Im weiteren Verlauf wurde ein manifester Diabetes mellitus festgestellt, der eine Behandlung mit Insulin erforderte. Die Eisenspeiche-

rung wurde mit Desferrioxamin behandelt, das sowohl durch intramuskuläre Injektionen (mehrere hundert Injektionen) als auch oral appliziert wurde. 1978 wurde zudem eine kompensierte Herzinsuffizienz festgestellt. Es bestand ein Hypertonus. Im EKG wurden geringe linksventrikuläre Repolarisationsstörungen vom Innenschichttyp registriert. Eine chronische Pyelonephritis machte dem Patienten zunehmend Beschwerden.

Etwa seit 1977 hatte der Patient bewegungsabhängige Schmerzen vor allem im rechten MCP-Gelenk II, in geringerem Ausmaß auch im rechten MCP-Gelenk III und auch in den entsprechenden Gelenken der Gegenseite. Klinisch waren diese Gelenke unauffällig.
Röntgenologisch waren im MCP I rechts im Kopf des Mittelhandknochens mehrere Zysten in einer sklerosierten Zone an der ulnaren Seite zu sehen.
Im rechten MCP II waren der Metakarpalkopf und die Grundphalanxbasis zystisch aufgelockert. Die Spongiosa war im Metakarpalkopf verdichtet. Die Grundphalanxbasis war nach ulnar ausgezogen.
Das linke MCP-Gelenk II wies die gleichen Veränderungen auf, zusätzlich erschien hier der Gelenkspalt verschmälert.
Der Metakarpalkopf des MCP III rechts war durch einen groben Randauswuchs an der ulnaren Seite verbreitert und mit großen zystischen Aufhellungen durchsetzt. Die Gelenkfläche war entrundet. Die knöcherne Apposition schien von einer kleinen Randzackenbildung der ulnaren Grundphalanxbasis berührt zu werden (Abb. 5).
Im MCP III links waren nur kleine Zystenbildungen im Kopf des Mittelhandknochens zu sehen.
In den PIP-Gelenken III waren kleine Randausziehungen und Zystenstrukturen an den Köpfen der Grundphalangen ausgebildet. Leichte degenerative Erscheinungen waren an den DIP-Gelenken II bis IV rechts und II/III links zu finden.

An der rechten Handwurzel sah man im distalen Naviculare und im Lunatum zystische Aufhellungen. Links war das Naviculare zystisch stärker verändert, im Lunatum fanden sich hier nur einzelne Zysten. Bei der Szintigraphie der Hände reicherte sich die Aktivität vermehrt im Bereich der MCP-Gelenke II und III rechts und etwas weniger ausgeprägt auch im Gebiet des MCP II links an. Eine diskrete Speicherung fand sich auch im radialen Anteil der linken proximalen Handwurzel.
Das Röntgenbild beider Kniegelenke, in denen der Patient ebenfalls seit einem Jahr Schmerzen vor allem zu Beginn der Bewegung verspürte, zeigte keinen pathologischen Befund. Im Röntgenbild der Hals- und Lendenwirbelsäule fiel eine ausgeprägte Osteoporose auf.
Laborbefunde: BSG 6/15, AST kleiner 100, LTT und LE-Aggl. Ø, Harnsäure 6,4 mg/100 ml. HLA-A2, A3, B7, BW44; DR 5/6.

Patient 22 (J. W., geb. 1917)

Bei diesem Patienten wurden bei einer 13 Jahre zurückliegenden Untersuchung leicht erhöhte Transaminasen festgestellt. Die Serumeisenkonzentration betrug damals 294 mcg/100 ml. Im Lebergewebe wurde bei der feingeweblichen Untersuchung eine starke, vorwiegend läppchenperiphere Siderose der Parenchymzellen gefunden. Periportal war eine starke Fibrose ausgebildet, ohne daß ein zirrhotischer Umbau des Gewebes erkennbar war. Nach intramuskulärer Injektion von 1200 mg Desferrioxamin wurden in 24 Stunden 7,3 mg Eisen im Urin ausgeschieden. Daraufhin wurde eine Desferaltherapie eingeleitet. Die so erzielte Eisenausscheidung im Urin betrug bis zu 80 mg pro Tag. Schon fünf Monate später war bei einer histologischen Kontrolle die Eisenablagerung läppchenzentral vermindert. Die leichte Erhöhung der Transaminasen persistierte jedoch ebenso wie die pathologische Serumeisenkonzentration, die stets über

200 mcg/100 ml erhöht blieb. Therapeutisch wurden nur noch gelegentlich Aderlässe vorgenommen.
Bei einer histologischen Kontrolle 1975 wurde eine Verschlechterung des Befundes festgestellt. Das Leberparenchym war nun zirrhotisch umgebaut.

Bei unserer Untersuchung gab der Patient an, daß die ersten Gelenkbeschwerden vor etwa zehn Jahren in beiden Handgelenken aufgetreten seien. Seit acht Jahren bestanden auch Schmerzen in den MCP-Gelenken II und III beidseits sowie im MCP I links und im PIP-Gelenk II der gleichen Seite. Klinisch waren diese Gelenke erheblich geschwollen und gerötet. Die Beweglichkeit war eingeschränkt. Seit drei Jahren hatte der Patient Schmerzen in beiden Kniegelenken, die besonders zu Beginn von Belastungen auftraten. Ähnliche Beschwerden gab der Patient auch in beiden Hüftgelenken an. In der Vergangenheit waren wiederholt akut entzündliche, stark schmerzhafte Schwellungen in den Großzehengelenken und in den Sprunggelenken aufgetreten. Die Serumharnsäurekonzentration war damals auf 9 mg/100 ml erhöht. Seit vielen Jahren bestanden Beschwerden, die einem HWS-Syndrom zugeordnet wurden. Schon 1962 wurden an der Halswirbelsäule degenerative Veränderungen festgestellt.
Die Röntgenaufnahme der Hände zeigte eine periartikulär betonte Mineralsalzminderung. Der Gelenkspalt des MCP II rechts war erheblich verschmälert, der des MCP II links ebenso, der gelenknahe Knochen war hier sklerosiert. Ulnar lagen am Metakarpalkopf und an der Grundphalanxbasis leichte Randkantenbetonungen vor. In beiden Knochen fanden sich radial zystische Aufhellungen.
Der Kopf des Mittelhandknochens im MCP-Gelenk III rechts war durch zahlreiche zystische Aufhellungen erheblich aufgelockert. Auch hier war der Gelenkspalt deutlich eingeengt. Der Kopf des Mittelhandknochens im gleichen Gelenk der Gegenseite wies ulnar eine 0,5 cm breite Usurierung

auf. Der Gelenkspalt war erheblich verschmälert. Der Gelenkkopf war entrundet und zeigte kleine zystische Aufhellungen, insbesondere auch im Usurbereich.
Am Interphalangealgelenk des rechten Daumens ragte radialseitig ein Osteophyt von der Endphalanxbasis bogenförmig um den Grundphalanxkopf, der hier und auch ulnar zystische Aufhellungen aufwies.
Zystenbildungen waren auch im Grundphalanxkopf des linken PIP-Gelenks II zu sehen. Im linken PIP-Gelenk III war die Basis der Mittelphalanx radial etwas ausgezogen. Im Grundphalanxkopf und in der Mittelphalanxbasis waren zahlreiche zystische Strukturen sichtbar. Im rechten PIP-Gelenk V war ebenfalls der Grundphalanxkopf mit Zysten durchsetzt.

Kleine Randausziehungen, leichte Gelenkspaltverschmälerungen und Zysten waren in den DIP-Gelenken beider Hände zu erkennen.
Eine große Zyste von 5 mm Durchmesser lag im linken Processus styloideus ulnae. In dieser Lokalisation und im distalen Ulnabereich waren ebenso wie auf der rechten Seite mehrere zystische Auflockerungen zu sehen.
Links waren auch der Processus styloideus radii und das benachbarte Skaphoid zystisch verändert. Der Gelenkspalt zwischen Skaphoid und Multangulum war verschmälert, die gelenknahe Spongiosa war teils sklerosiert, teils zystisch aufgehellt.
An der ulnaren Seite der linken Handwurzel waren die subkortikalen Areale des Triquetrum und des Pisiforme mit Zysten durchsetzt.
An der rechten Handwurzel war der Spalt zwischen Lunatum, Capitatum und Hamatum verengt. Die gelenkspaltnahen Knochenareale einschließlich des proximalen Skaphoids waren sklerosiert und enthielten größere Zysten.
An den Kniegelenken war jeweils der laterale Gelenkspalt leicht verschmälert sowie die lateralen Randkanten der Tibiakondylen betont.

An der Brustwirbelsäule fielen kleine Deckplatteneinbrüche in Form von Schmorlschen Knötchen auf.
Laborbefunde: Harnsäure 6,5 mg/100 ml, AST kleiner 100, LTT positiv, WR-Titer 1 : 128. LE-Aggl. Ø, BSG 8/25. HLA-A3, B7, BW35; DR 1/6.

2.2 Befunde bei Verwandten der Hämochromatosepatienten

Bei den 27 Verwandten von Hämochromatosepatienten, bei denen Röntgenaufnahmen von Gelenken angefertigt wurden, an denen diese Beschwerden angaben (vgl. S. 10), wurden keine Veränderungen festgestellt, die in ihrem Ausmaß über altersgemäße arthrotische Erscheinungen hinausgegangen wären. Nur bei einem Bruder eines Patienten, bei dem im Rahmen der Studie eine i. H. diagnostiziert werden konnte (14), waren periartikuläre Verkalkungen im Kniegelenksbereich ausgebildet.

Bei der Schwester (C.B., geb. 1942) eines Patienten, die Schmerzen in den Fingergrundgelenken angab, wurden Serumeisenkonzentrationen von 187 und 190 mcg/100 ml gemessen, die freie EBK war hierbei stets auf 0 abgesunken. Die MCP-Gelenke erschienen klinisch unauffällig, ebenso im Röntgenbild. Szintigraphisch ergab sich eine seitensymmetrische Mehranreicherung über den MCP-Gelenken beider Hände, deren pathologische Wertigkeit fraglich war.

3. Ergebnisse der vorliegenden Studie

3.1 Ergebnisse der Gelenkuntersuchung bei 35 Hämochromatosepatienten

Von den 35 Patienten mit gesicherter i. H., die im Rahmen dieser Studie untersucht wurden, klagten 22 (63 %) über Gelenkbeschwerden. Bei 20 von diesen Patienten und bei zwei weiteren ohne subjektive Beschwerden konnten mit radiologischen Methoden pathologische Befunde erhoben werden (dies entspricht 63 %). Bei zwei Patienten (15 b und 16) lagen somit lediglich Arthralgien ohne eindeutig pathologisches radiologisches Korrelat vor.

An dieser Stelle soll zunächst die für i. H. tpyische Arthropathie der Metakarpophalangealgelenke dargestellt werden.

3.1.1 Arthropathie der Metakarpophalangealgelenke

3.1.1.1 Häufigkeit des Befalls

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, wurden bei 18 Patienten (52 %) röntgenologisch Veränderungen im Bereich der MCP-Gelenke festgestellt. Bei zwei weiteren Patienten wurden trotz des normalen Röntgenbefundes szintigraphisch umschriebene Aktivitätsanreicherungen über den schmerzhaften MCP-Gelenken aufgezeichnet. Damit erhöht sich die Zahl der Patienten, bei denen an den MCP-Gelenken ein objektiver Befund zu erheben war, auf 20. Dies sind 57 % aller untersuchten Patienten. Die Häufigkeitsverteilung in Tabelle 2 zeigt, daß die MCP-Gelenke II und III rechts, die bei je 15 Patienten betroffen waren, am häufigsten Veränderungen aufwiesen. Beinahe ebenso oft wurden am

linken MCP-Gelenk II (bei 13 Patienten) und am linken MCP-Gelenk III (bei 12 Patienten) pathologische Befunde erhoben.

Zeichenerklärung zu den Tabellen 1 und 2

	Tabelle 1	Tabelle 2
Arthralgie	A	A
Nur szintigraphischer Befund	Sz	Sz

Röntgenbefund:

Veränderungen		
- beginnende	+	
- leichte	++	
- deutliche	+++	
- schwere	++++	
Chondrocalcinose	Ca	Ca

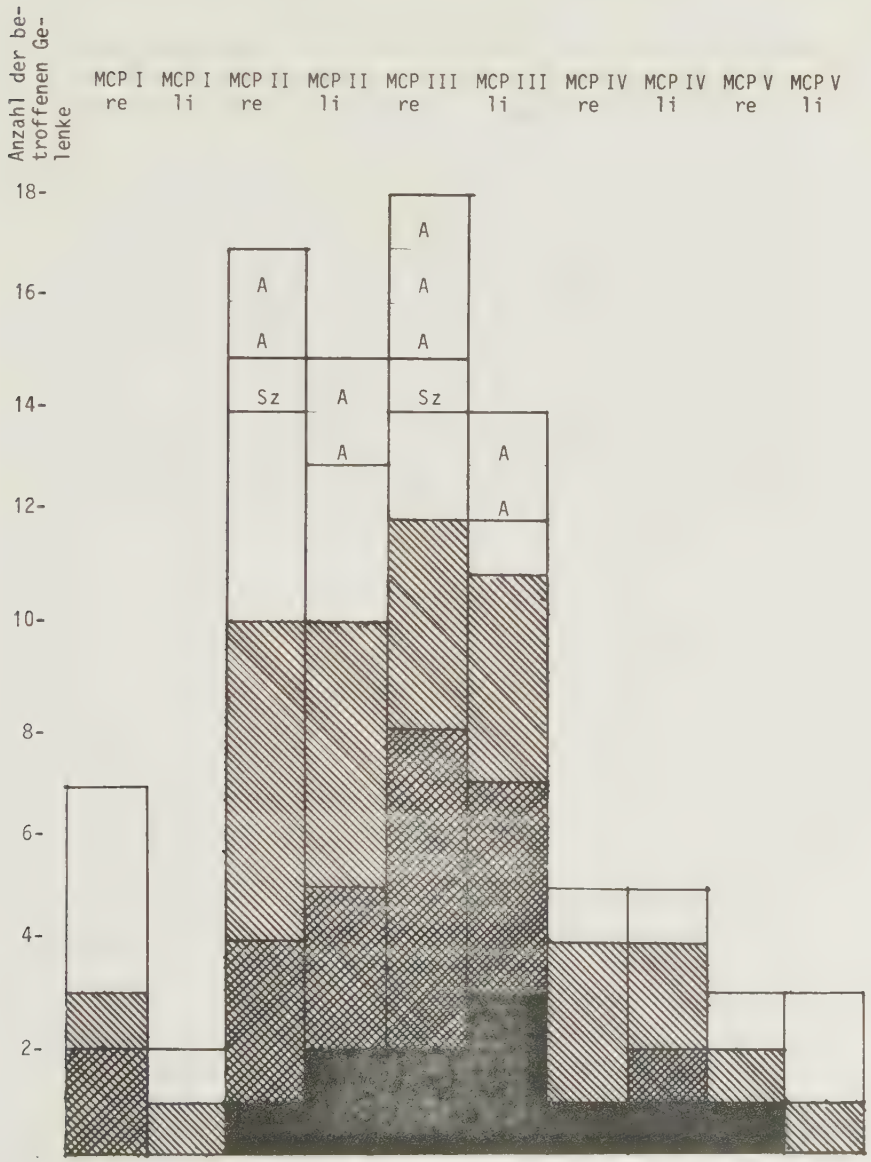
Tabelle 1

Graduelle Einstufung der vorgefundenen arthropathischen Veränderungen an den Metakarpophalangealgelenken

Patient	MCP I re	MCP I li	MCP II re	MCP II li	MCP III re	MCP III li	MCP IV re	MCP IV li	MCP V re	MCP V li
1.			+	++	+++	++++	++	++++	++++	
2.										
3.a			++	+++	++	++	++	++		
3.b			++	+	+	++	+	+		
4.				+++	++					
5.					Sz					
6.										
7.	+++		++++	+++	++++	++++	++++	++		+++
8.	+++				++	++			+	
9.			++	++	+++	+++	++			
10.	+	+		+		+++				
11.	+		++	++	+++	+++				
12.			+++			+		+++		++
13.			+	+	+	++				
14.	+		+		+++					
15.a	++	++			++				++	
15.b			A	A	A	A				
16.			A	A	A	A				
17.			Sz		A					
18.			++							
19.			+++	++	+++	+++				
20.			+	++++						
21.	+		++	++	++++					
22.			+++	++++	+++	++++				++

Tabelle 2

Häufigkeitsverteilung der arthropathischen Veränderungen an den Metakarpophalangealgelenken



Die übrigen MCP-Gelenke waren nicht nur seltener, sondern auch dem Ausprägungsgrad der Arthropathie nach deutlich leichter befallen als die Zeige- und Mittelfingergrundgelenke. Deutliche bis schwere Veränderungen, wie sie an 26 Zeige- und Mittelfingergrundgelenken festgestellt wurden, konnten nur an drei Ringfinger-, an zwei Daumen- und an zwei Kleinfingergrundgelenken nachgewiesen werden. Wie Tab. 2 zeigt, sind die MCP-Gelenke des IV. Strahls noch etwas häufiger betroffen als die des I. und V. Strahls (Abb. 1).
Insgesamt waren von 80 veränderten MCP-Gelenken 45 an der rechten Hand und 35 an der linken Hand lokalisiert. Auch waren die Veränderungen auf der rechten Seite insgesamt etwas stärker ausgeprägt als links (schwere Veränderungen re: li = 5 : 6, deutliche Veränderungen re : li = 11 : 9, leichte Veränderungen re : li = 15 : 12).
Bei nur einem Patienten mit Veränderungen an den MCP-Gelenken war weder der II. noch der III. Strahl befallen. Bei allen anderen Patienten mit Befall der MCP-Gelenke war wenigstens eines dieser Gelenke (II. und/oder III. Strahl) miteinbezogen.

3.1.1.2 Beschwerdebild

Drei Patienten gaben keinerlei Beschwerden in den MCP-Gelenken an, obwohl röntgenologisch deutliche (Patient 4 und 10) oder sogar schwere Veränderungen (Patient 20) nachweisbar waren. Klinisch waren diese Gelenke unauffällig.
Dagegen waren bei drei anderen Patienten die Beschwerden in den MCP-Gelenken Anlaß einer eingehenderen Untersuchung, die letztlich zur Diagnose der i. H. führte (Patient 3.a, 11 und 19).
Weitere vier Patienten hatten zum Teil schon mehrere Jahre vor der Diagnose der Grunderkrankung Schmerzen in den

MCP-Gelenken der Finger (Patient 3 b, 7, 8 und 14). Die übrigen zehn Patienten mit Veränderungen an den MCP-Gelenken bekamen erst zur Zeit der Diagnosestellung oder danach Beschwerden. Bei den beiden Patienten mit Arthralgien in den MCP-Gelenken (15 b und 16), bei denen kein objektiver Befund zu erheben war, traten die Beschwerden erst nach der Diagnose der i. H. auf. Damit hatte etwa ein Drittel der Patienten, lange bevor bei ihnen die Grunderkrankung der i. H. erkannt wurde, Schmerzen in den MCP-Gelenken (35 %). Bei fast der Hälfte davon waren diese Beschwerden das Symptom, das zur Diagnose führte bzw. das die Patienten zum Arzt führte (15 %)!

In Tab. 3 sind die Beschwerden und Symptome der einzelnen Patienten aufgeführt, die diese anamnestisch angaben oder die sich klinisch objektivieren ließen. Bei mehreren Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Untersuchung objektiv feststellbare Befunde (z.B. Entzündungszeichen) nicht vorhanden waren, wurden Angaben der Patienten über das frühere Auftreten solcher Krankheitserscheinungen in die tabellarische Auflistung miteinbezogen.

Außer bei den drei beschwerdefreien Patienten (4, 10 und 20) war das Hauptsymptom der Schmerz, der bei den meisten Patienten in Ruhe deutlich weniger ausgeprägt war oder sogar völlig fehlte, während bei fast allen Patienten die Schmerzen bei Bewegungen im betroffenen Grundgelenk zunahmen oder überhaupt nur bei Bewegung auftraten. Bei den meisten Patienten traten die Schmerzen intermittierend auf, sie wurden also nicht ständig empfunden, sondern wechselten mit beschwerdefreien Intervallen unterschiedlicher Länge ab. Stärkere Entzündungserscheinungen (Rötung und Schwellung des MCP-Gelenks) kamen nur bei fünf Patienten vor (3 a, 7, 12, 19, 22). Sie wurden entweder klinisch beobachtet oder von den Patienten anamnestisch angegeben. Sonst waren Rötung und Schwellung der betroffenen Gelenke, wenn überhaupt vorhanden, nur gering ausgeprägt.

Tabelle 3

Beschwerden der Patienten in den Metakarpophalangealgelenken

Patient	Schmerzen in Ruhe	Schmerzen bei Bewegung	Schwellung	Rötung	Bewegungseinschränkung
1.		+	+		+
2.					
3.a		+	+	+	
3.b		+			
4.					
5.		+		+	
6.					
7.	+	+	+	+	+
8.		+			
9.		+	+	+	+
10.					
11.	+	+	+		+
12.	+	+	+	+	+
13.	+	+	+	+	
14.		+	+		
15.a		+			
15.b		+			
16.		+	+		+
17.		+	+		
18.		+			
19.	+	+	+	+	
20.					
21.		+			
22.	+	+	+	+	+

Entsprechend den röntgenologisch vorgefundenen starken Randwulstbildungen an einigen MCP-Gelenken waren bei diesen Patienten knöcherne Auftreibungen an den Gelenken tastbar.
Die bei einem Teil der Patienten eingeschränkte Beweglichkeit der MCP-Gelenke korrelierte keineswegs immer mit dem Grad der röntgenologisch darstellbaren Veränderungen. So konnte z.B. Patient 20 trotz fortgeschrittener Arthropathie im linken Zeigefingergrundgelenk den Finger in diesem Gelenk frei bewegen, während Patient 5 im rechten Mittelfingergrundgelenk eine deutliche Beugungseinschränkung aufwies, obwohl in diesem Gelenk nur eine Aktivitätsanreicherung im Szintigramm nachgewiesen werden konnte, ohne daß röntgenologische Veränderungen oder eine ausgeprägte Schwellung des Gelenks vorlagen.

Zusammenfassend lassen sich die bei den an dieser Studie teilnehmenden Hämochromatosepatienten ermittelten Beschwerden an den MCP-Gelenken als intermittierend, vor allem bei Bewegung auftretende Schmerzen charakterisieren, die in der Mehrzahl der Fälle lediglich von leichten entzündlichen Erscheinungen begleitet wurden. Schwere Bewegungseinschränkungen wurden nicht beobachtet.

3.1.1.3 Röntgenologische Veränderungen der Metakarpophalangealgelenke

Die röntgenologisch an den MCP-Gelenken erhobenen Befunde wurden je nach der Schwere des Befalls verschiedenen Stadien zugeordnet (vgl. S. 65). Ein Röntgenbefund wurde als beginnende Veränderung eingestuft, wenn die regelmäßige Trabekelstruktur der Spongiosa in den Metakarpalköpfchen und/oder in der Grundphalanxbasis durch eine Verdichtung der Knochenstruktur, durch Zystenbildungen oder durch eine unregelmäßige strähnige Sklerosierung gestört war,

darüber hinaus aber noch keine weitergehende Destruktion erkennbar war (Abb. 3).
Zystische Aufhellungen, unterschiedlich große Zystenbildungen und seltener auch Zysten mit einem sklerosierten Randsaum stellten insgesamt die häufigsten Veränderungen an den MCP-Gelenken dar. Sie waren häufiger und deutlicher in den Metakarpalköpfchen als in den Grundphalanxbasen ausgebildet.
Die Grundphalanxbasen wiesen sehr häufig 2 bis 3 mm lange, spitz zulaufende Randausziehungen oder Osteophyten auf, die vorwiegend ulnar lokalisiert waren. Hiervon waren insbesondere die MCP-Gelenke II und III betroffen. Die Struktur dieser Randzacken war verdichtet oder bei entsprechender Größe von Zysten oder zystoiden Aufhellungen durchsetzt. Waren größere Randzacken ausgebildet, was nur ulnarseitig vorkam, wurde dadurch die normale konkave ulnare Begrenzung der Grundphalanx aufgehoben. Die Knochenform erschien dadurch verplumpt (Abb. 7 a).
Auch am Metakarpalkopf kam auf der ulnaren Seite in zahlreichen Gelenken ein pathologischer Knochenanbau zur Abbildung. Dieser konnte in einer diskreten Randbetonung, einer leichten Randausziehung, in einer halbrunden Randwulstbildung oder in groben, breit nach lateral ausladenden Knochenappositionen (Abb. 7 a) bestehen. An der radialen Seite waren solche ausgeprägten Knochenanbauten nicht zu finden. Gelegentlich waren hier an der proximalen Zirkumferenz des Gelenkkopfes zackenartige knöcherne Appositionen von mehreren Millimetern Länge vorhanden, die in Richtung auf die Basis der Metakarpalia hin wuchsen. Diese Veränderungen kommen zwar als Normvariante vor, hier traten sie aber bevorzugt an Gelenken auf, die auch grobe Randwulstbildungen auf der ulnaren Seite des Metakarpalkopfes aufwiesen. Vielfach war eine Verschmälerung des Gelenkspaltes infolge eines Aufbrauchs des Gelenkknorpels zu beobachten. Diese war bei einem Teil der Gelenke vorwiegend im Bereich der Randwülste der Metakar-

palköpfe und Randzacken der Grundphalanxbasen ausgebildet und dann meist asymmetrisch geformt. Je nach dem Grad der osteophytären Reaktion wurden bei leichten Randzackenbildungen leichte Veränderungen von deutlichen Veränderungen mit größeren Randzacken und Randwülsten und einer eventuell hinzukommenden Gelenkspaltverschmälerung unterschieden. Bei schweren Veränderungen waren grobe Knochenappositionen und eine Verengung des Gelenkspalts zu sehen. Zu schweren Veränderungen zählten auch Usuren, die bei sechs Patienten festgestellt wurden. Bei fünf von diesen war die Kortikalis des Metakarpalkopfes unterbrochen. Lediglich bei Patient 8 war diese Usurierung auf der radialen Seite der Grundphalanxbasis ausgebildet.
Die Usuren lagen zweimal radialseitig, zweimal zentral und zweimal ulnar randständig. Ossikel wurden bei vier Patienten beobachtet.

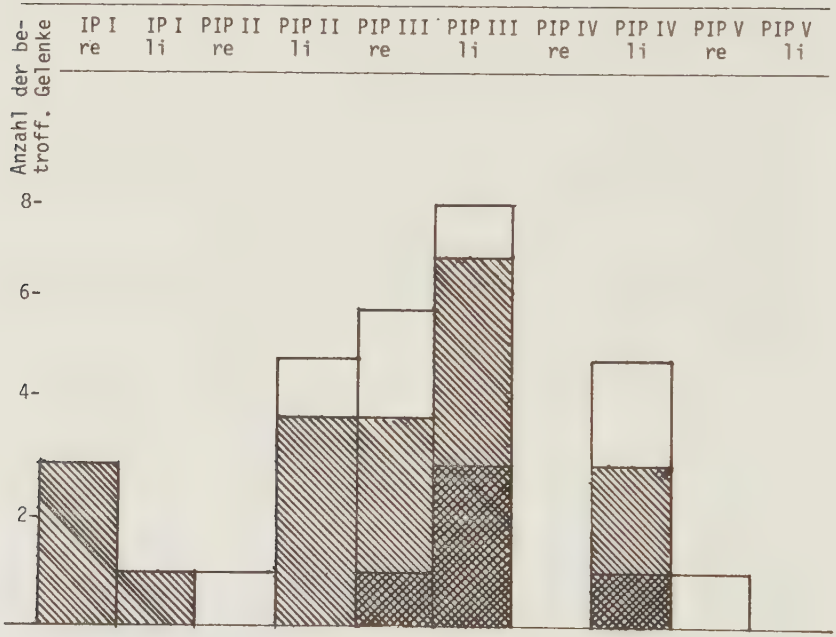
3.1.2 Proximale Interphalangealgelenke

3.1.2.1 Häufigkeit des Befalls

Wie die Häufigkeitsverteilung der Tabelle 4 zeigt, waren die PIP-Gelenke einschließlich des Interphalangealgelenks des Daumens deutlich seltener von Veränderungen betroffen als die MCP-Gelenke. Während bei allen Hämochromatosepatienten 80 MCP-Gelenke befallen waren, wiesen demgegenüber nur 30 PIP-Gelenke pathologische Veränderungen auf, am häufigsten die des III. Strahls.

Tabelle 4

Häufigkeitsverteilung der Veränderungen an den proximalen Interphalangealgelenken



3.1.2.2 Beschwerdebild

Zu den Beschwerden, die die Patienten an den PIP-Gelenken angaben, ist festzustellen, daß sie grundsätzlich der bei den MCP-Gelenken beschriebenen Syptomatik entsprachen, jedoch wesentlich seltener und schwächer auftraten. Auch hier standen wieder bewegungsabhängige Schmerzen im Vordergrund, während entzündliche Erscheinungen selten und

Bewegungseinschränkungen nur geringfügig waren.

3.1.2.3 Röntgenologische Veränderungen der proximalen Interphalangealgelenke

Im Einzelfall war die Differenzierung einer pathologisch wertbaren Arthropathie der PIP-Gelenke von "physiologischen" altersentsprechenden degenerativen Veränderungen oft schwierig, so daß nur die stärker ausgeprägten Befunde gewertet wurden. Auch hier war im Röntgenbild eine Strukturänderung des Knochens, wie sie oben bei den MCP-Gelenken als beginnende Veränderung beschrieben wurde, am häufigsten. Im Gegensatz zu den MCP-Gelenken, wo dieser Befund im Metakarpalkopf häufiger zu finden war als in der Grundphalanxbasis, war die teilweise strähnige Verdichtung der Knochenstruktur, die mit zystischen Aufhellungen durchsetzt war, im Grundphalanxkopf und in der Mittelphalanxbasis etwa gleich oft ausgebildet. Teilweise war die Sklerosierung ulnarseitig betont. Die Zystenbildungen lagen gelegentlich subkortikal. Usuren waren an den PIP-Gelenken nicht zu finden. Randausziehungen fanden sich sowohl an den Grundphalanxköpfen als auch an den Mittelphalanxbasen. Auch diese Veränderungen lagen überwiegend ulnarseitig. In einigen Fällen war der Gelenkspalt deutlich verschmälert. Bei Patientin 7 lag radial am Grundphalanxköpfchen des linken Mittelfingers ein Ossikel.

3.1.3 Zusammenfassung der Befunde an den distalen Interphalangealgelenken

Wie aus den einzelnen Krankengeschichten zu ersehen ist, wiesen 14 der dort aufgeführten Patienten degenerative

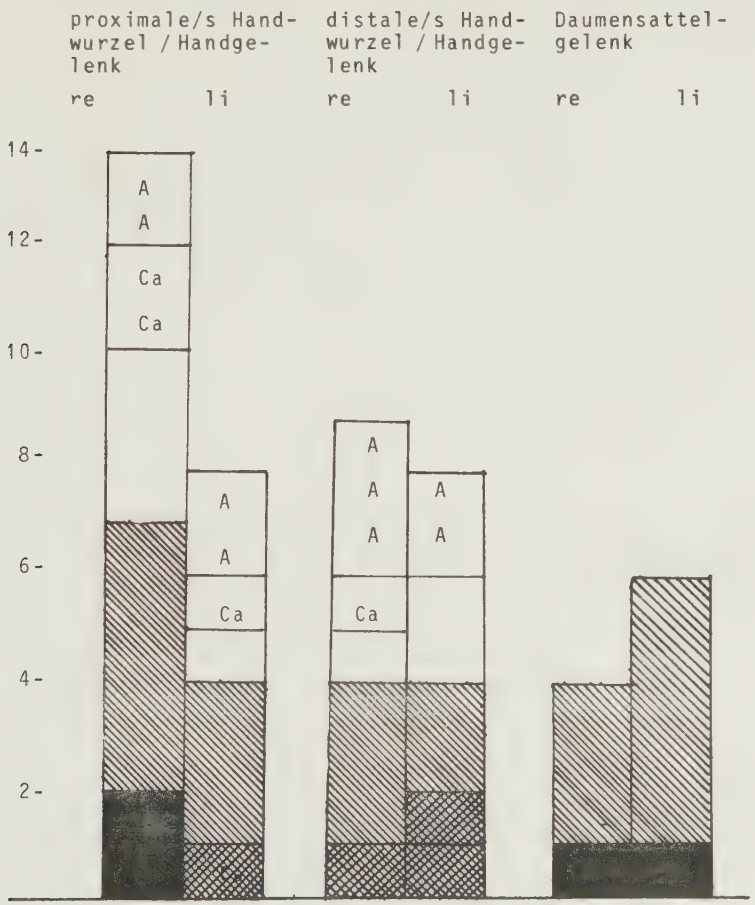
Veränderungen an den DIP-Gelenken auf, nur bei vier jüngeren Patienten waren diese noch völlig unauffällig. Da diesen Veränderungen an den DIP-Gelenken wegen ihrer allgemeinen Verbreitung in der Bevölkerung keinerlei Bedeutung für die Diagnostik der Hämochromatosearthropathie zukommen kann, wird auf eine ausführlichere Darstellung der bei den Patienten dieser Studie erhobenen Befunde verzichtet. Zusammenfassend ist festzustellen, daß sowohl die subjektiven Beschwerden als auch die radiologischen Veränderungen weitgehend den eben bei den PIP-Gelenken beschriebenen entsprachen. Auffällig war jedoch, daß zwei jüngere Patientinnen (Patientin 16 und 17) Schmerzen in den DIP-Gelenken angaben, die bei Patientin 17 leicht geschwollen und gerötet waren. Bei beiden Patientinnen waren diese Gelenke jedoch röntgenologisch und szintigraphisch unauffällig. Dagegen hatte der ebenfalls jüngere Patient 8 eine röntgenologisch verifizierbare, für das Alter des Patienten bereits weit fortgeschrittene Arthropathie im DIP-Gelenk II rechts.

3.1.4 Handwurzelbereich

3.1.4.1 Häufigkeit des Befalls

Tabelle 5 (Zeichenerklärung siehe S. 65)

Häufigkeitsverteilung der Veränderungen im Handwurzelbereich



3.1.4.2 Beschwerdebild

15 Patienten gaben im Bereich einer oder beider Handwurzeln Beschwerden an, die bei drei Patienten lediglich in einem leichten Spannungs- oder Steifigkeitsgefühl bestanden, bei den meisten jedoch als mehr oder weniger starke bewegungsabhängige Schmerzen auftraten. Entzündliche Erscheinungen waren nur bei einem Teil der Patienten zu beobachten oder wurden anamnestisch erfragt. Zwei Patienten (Patient 2 und 12) berichteten über akute entzündliche Episoden in der Vergangenheit, bei denen die Handgelenke im Rahmen einer Polyarthritis beteiligt waren. Dazu ist anzumerken, daß bei Patient 2 eine ausgeprägte Calcinose im rechten Diskus radioulnaris (und in beiden Kniegelenken) vorlag, während bei Patient 12 nur eine geringe Kapselverkalkung rechts am Trapezium gefunden wurde. Von drei Patienten wurden stärkere arthritische Schübe berichtet (Patient 7, 19 und 22).

3.1.4.3 Röntgenologische Veränderungen

Bei vier der Patienten, die Beschwerden im Handwurzelbereich angaben, konnte röntgenologisch kein pathologischer Befund erhoben werden (Patient 3 b, 5, 16 und 19). Bei Patient 5 wurde jedoch im Szintigramm der Hände über dem schmerzhaften Bereich der rechten Handwurzel eine pathologische Mehranreicherung von ^{99m}Tc-Pyrophosphat gemessen. Bei den Patienten 1, 2, 4 und 21, die nie Beschwerden in den Handgelenken hatten oder, wie Patient 2, nur einmal im Rahmen einer akuten Polyarthritis, waren im Röntgenbild dennoch leichte oder sogar ausgeprägte Veränderungen zu sehen. Somit wurden insgesamt bei 15 Patienten röntgenologisch und bei einem Patienten szintigraphisch Befunde von pathologischer Wertigkeit erhoben. Wie in Ta-

belle 5 dargestellt, überwog dabei zahlenmäßig der Befall der rechten Handwurzel.

Auch im Handwurzelbereich war die häufigste Veränderung eine Störung des regelmäßigen Aufbaus der Spongiosa der Handwurzelknochen. Wie oben bei den MCP-Gelenken beschrieben, bestand diese in einer unregelmäßigen Verdichtung der Knochenstruktur, die besonders häufig in der Nähe des Gelenkspalts erkennbar war, sowie in zystischen Aufhellungen oder Zystenbildungen mit sklerosiertem Randsaum. Diese Veränderungen wurden je nach Ausprägungsgrad als beginnend oder als leicht eingestuft (s. Tab. 5). Sie wurden sehr häufig im proximalen Handwurzelbereich im Skaphoid, aber auch im Lunatum, seltener im Processus styloideus ulnae und im Triquetrum und nur gelegentlich auch im Processus styloideus radii beobachtet. Im distalen Handwurzelbereich war das distale Skaphoid bevorzugt. Aber auch das Trapezium wies häufig solche Veränderungen sowohl im Bereich des Gelenkspalts zum Skaphoid als auch in der Nähe des Daumensattelgelenks auf. Hier war in mehreren Fällen die Basis des I. Mittelhandknochens miteinbezogen.
Es war also insgesamt eine Bevorzugung der radialen Seite der Handwurzel zu erkennen.

Osteophytäre Reaktionen waren im Handwurzelbereich selten zu finden. Sie kamen als leichte Kantenbetonung oder auch als Randzackenbildung einige Male am Processus styloideus radii vor. Häufiger waren sie am Trapezium zu sehen, wo sie proximal am Gelenkspalt zum Skaphoid nur selten, dagegen distal am Daumensattelgelenk häufiger ausgebildet waren.
Bei sechs Patienten war im Handwurzelbereich eine Gelenkspaltverschmälerung festzustellen. Im proximalen Handgelenk war eine Verengung des Gelenkspalts vor allem zwischen Radius und Skaphoid nachzuweisen. Im distalen Handgelenk war sie meistens zwischen Skaphoid und den Vielecks-

beinen lokalisiert, seltener zwischen Lunatum und Capitatum. In einigen Fällen wurde auch eine Gelenkspaltverschmälerung im Daumensattelgelenk röntgenologisch dargestellt.

Gelegentlich schien die Knochenkortikalis durch zystische Veränderungen durchbrochen zu sein, wodurch der Eindruck einer Usurierung hervorgerufen wurde.
Dies war bei zwei Patienten am Skaphoid gegenüber dem Processus styloideus radii zu beobachten, ebenfalls in zwei Fällen am radialen Rand des Trapeziums und einmal am Processus styloideus ulnae. Gelenkspaltverschmälerungen und Kortikalisunterbrechungen wurden als deutliche oder schwere Veränderungen gewertet (Tab. 5).

Eine Chondrocalcinose im proximalen Handwurzelbereich in Form einer scholligen Kalkablagerung im Faserknorpel des Discus radioulnaris wurde bei drei Patienten (insgesamt in vier Handgelenken) beobachtet (Abb. 10 und 11). Auch im hyalinen Knorpel der Gelenkflächen zwischen Lunatum und Triquetrum war bei Patient 20 (Abb. 10) beidseits und bei Patient 6 rechtsseitig Kalk abgelagert. Bei den Patienten 2 und 20 lagen neben der Chondrocalcinose keinerlei radiologische Zeichen einer Arthropathie im proximalen Handgelenk vor, während bei Patient 6 die Chondrocalcinose von schweren arthropathischen Veränderungen begleitet war.

Wie schon oben erwähnt, wurde ferner bei Patient 12 radial neben dem stark veränderten Trapezium im rechten Handgelenk eine längliche, streifige bis schollige Kalkablagerung im Weichteilgebiet festgestellt, wobei es sich um eine Verkalkung der Gelenkkapsel handeln dürfte. Bei den bei Patient 4 beschriebenen kalkdichten Strukturen zwischen Skaphoid, Capitatum und Trapezoid dürfte es sich um Ossa centralia carpalia handeln.

3.1.5 Ergebnisse der szintigraphischen Untersuchung der Hände

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, wurde bei 16 Patienten eine szintigraphische Untersuchung der Hände durchgeführt. Bei einem Patienten lag das Ergebnis einer solchen Untersuchung bereits vor, so daß in dieser Studie die szintigraphischen Befunde von 17 Patienten, beinahe der Hälfte aller beteiligten Patienten, ausgewertet werden konnten. 13 dieser Patienten klagten über Beschwerden in den Finger- und/oder Handgelenken.

3.1.5.1 Häufigkeitsverteilung pathologischer Befunde

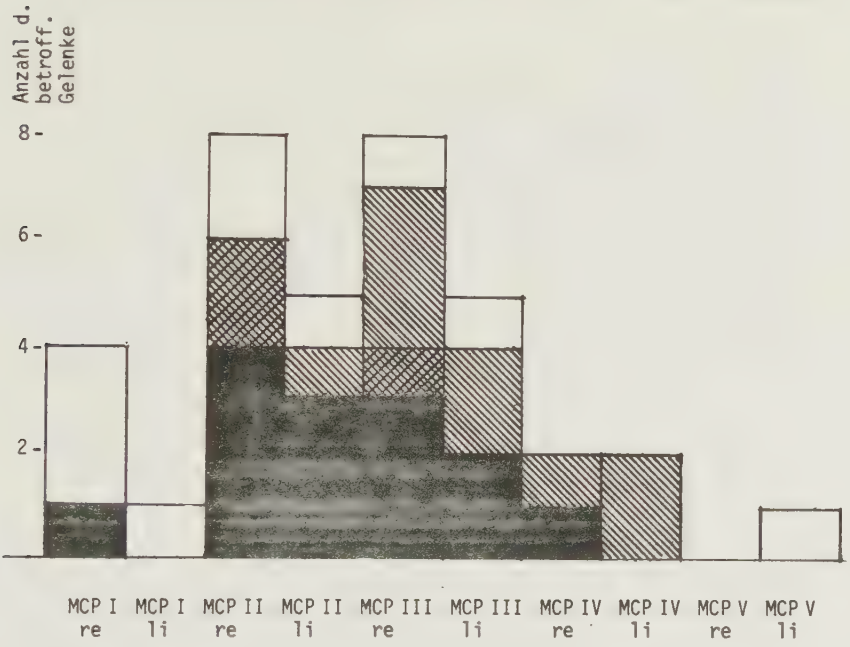
Wie aus Tab. 6 ersichtlich, wurden über den MCP-Gelenken am häufigsten pathologische Befunde erhoben. Auch szintigraphisch waren hierbei vor allem die MCP-Gelenke des II. und III. Strahls betroffen. Bei den zehn Patienten mit pathologischer Aktivitätsspeicherung über den MCP-Gelenken war diese bei jeweils acht Patienten über den MCP-Gelenken II und III rechts und bei je fünf Patienten über den gleichen Gelenken der linken Hand lokalisiert. Ober den übrigen MCP-Gelenken wurde, wie aus den Tabellen 6 und 7 ersichtlich, wesentlich seltener eine erhöhte Impulsrate gemessen. Insgesamt scheint die Verteilung von pathologischen Aktivitätsanreicherungen über den MCP-Gelenken auch der Intensität nach der bei den röntgenologischen Veränderungen ermittelten Häufigkeitsverteilung zu entsprechen. Eine pathologische Aktivitätsspeicherung über den PIP- und DIP-Gelenken wurde nur vereinzelt beobachtet.

Tabelle 6: Übersicht über pathologische szintigraphische Befunde an den Fingergelenken

Patient	MCP I re	MCP I li	MCP II re	MCP II li	MCP III re	MCP III li	MCP IV re	MCP IV li	MCP V re	MCP V li	IP I re	PIP II li	PIP III re	PIP III li	PIP IV li	DIP II re
3.a			+++	++++	++	++	++	++								
5.					++++											
7.	+		+	+	++	++	++++				+					
8.	++++				++++	++++						+++				++
12.		+	++++			+		++		+				+++	++++	
13.			+++	++++	+++	+++										
14.	+		+		++++											
17.			+++++		+											
20.			++++	++++												
21.	+		++++	++	++								+			
C.B.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+						

Tabelle 7

Häufigkeitsverteilung pathologischer Aktivitätsspeicherung über den Metakarpophalangealgelenken



Bei C.B., der Schwester eines Patienten, die über Schmerzen in den MCP-Gelenken klagte und einen stark erhöhten Serumeisenspiegel aufwies (vgl. S. 63), lag eine symmetrische Mehranreicherung über allen MCP-Gelenken vor, deren pathologische Wertigkeit fraglich war. Sie konnte deshalb nicht in die Auswertung einbezogen werden.

Über dem Handwurzelbereich wurden bei insgesamt neun Patienten pathologische Speicherareale registriert. Wie aus Tab. 8 zu ersehen ist, lagen diese am häufigsten radial und distal,

also etwa im Gebiet der Vielecksbeine und des Daumensattelgelenks, oder über dem radialen Bereich des proximalen Handgelenks.

Tabelle 8

Verteilung der pathologischen Aktivitätsfelder im Bereich der Handwurzel

	radial	Mitte	ulnar
distal	8	3	2
Mitte	2	2	2
proximal	5	1	4

3.1.5.2 Vergleich zwischen Szintigraphie- und Röntgenbefunden

Beim Vergleich zwischen den Befunden der Röntgenuntersuchung und der ^{99m}Tc-Szintigraphie konnte eine Gruppe von Patienten mit weitgehender Übereinstimmung der Befunde von einer zweiten mit abweichendem Szintigraphiebefund unterschieden werden.

Weitgehende Übereinstimmung der Befunde:

Patient 3 a:

Über den röntgenologisch veränderten MCP-Gelenken II bis IV beidseits ergab sich auch szintigraphisch jeweils eine umschriebene Anreicherung der radioaktiven Substanz. Auch über beiden Handwurzeln wurde eine weitgehende Übereinstimmung zwischen beiden Untersuchungsmethoden beobachtet. Eine intensive Speicherung über dem rechten proximalen Handgelenk entsprach röntgenologisch einer ausgeprägten Arthro-

pathie in dieser Lokalisation. Im gleichen Bereich der linken Handwurzel waren die Befunde bei beiden Untersuchungsverfahren geringer ausgeprägt.

Patient 8:

Bei diesem Patienten stimmten die röntgenologischen Veränderungen an beiden MCP-Gelenken des III. Strahls, dem rechten MCP-Gelenk I und dem linken PIP-Gelenk II mit dem szintigraphischen Befund überein. Aus der Krankengeschichte war jedoch zu entnehmen, daß die Szintigraphie in den betroffenen Gelenken bereits zu einem positiven Ergebnis geführt hatte, als im Röntgenbild noch keine Veränderungen festgestellt werden konnten.

Patient 12:

Auch hier wich die aufgezeichnete Speicherung über dem Gebiet der Daumensattelgelenke, der MCP-Gelenke II rechts und III bis V links sowie der PIP-Gelenke III und IV links in Lokalisation und Intensität nicht vom Röntgenbefund ab. An der rechten Handwurzel dürfte ein proximal ulnar gelegenes Aktivitätsfeld einer röntgenologisch erkennbaren Arthropathie im distalen Radioulnargelenk entsprechen. Eine dem distal davon gelegenen kleinen Speicherfeld entsprechende röntgenologische Veränderung konnte nicht gefunden werden. Auch für ein in der linken Handwurzel proximal ulnar gelegenes intensives Aktivitätsareal konnte als röntgenologisches Korrelat lediglich eine verwaschene zystisch aufgelockerte Struktur des ulnaren Anteils des linken Lunatum angenommen werden. Demgegenüber zeichnete sich über den röntgenologisch zum Teil sehr stark veränderten DIP-Gelenken im Szintigramm keinerlei Erhöhung der Impulsrate ab.

Patient 13:

Eine Arthropathie der MCP-Gelenke II und III beider Hände

kam bei beiden Untersuchungsmethoden zur Darstellung (Abb. 8 a, b, c). Auch die leichte Anreicherung im distalen radialen linken Handwurzelbereich dürfte mit einer röntgenologisch nachgewiesenen beginnenden Arthrose im Daumensattelgelenk identisch sein.

Patient 14:

Über dem röntgenologisch am stärksten betroffenen rechten MCP-Gelenk III wurde eine sehr intensive umschriebene Anreicherung aufgezeichnet, während über dem röntgenologisch gering veränderten rechten MCP-Gelenk I nur eine geringfügige Aktivitätsvermehrung zu finden war und über dem röntgenologisch ebenfalls kaum auffälligen rechten MCP-Gelenk II eine Speicherung allenfalls angedeutet war. Die beiden umschriebenen Aktivitätsfelder über der linken Handwurzel dürften mit röntgenologisch abgebildeten zystischen Veränderungen im Lunatum, im distalen Skaphoid und im ulnaren Anteil der Basis des II. Mittelhandknochens übereinstimmen.

Diskrepanz zwischen Szintigraphie- und Röntgenbefund:

Patient 21:

Pathologisch wertbare Speicherfelder fanden sich über den MCP-Gelenken II und III rechts und II links sowie über dem PIP-Gelenk III rechts. Allerdings war die Aktivität über dem röntgenologisch am schwersten betroffenen rechten MCP-Gelenk III erheblich schwächer angereichert als über dem röntgenologisch erst gering veränderten rechten MCP-Gelenk II, das am intensivsten speicherte. Eine geringe Anreicherung über dem linken radialen Handwurzelbereich fand sein röntgenologisches Korrelat in zystischen Veränderungen.

Patientin 7:

Die intensivste Aktivitätsanreicherung lag über dem rech-

ten MCP-Gelenk IV, das röntgenologisch weniger stark betroffen war als die ausgeprägt veränderten MCP-Gelenke II und III beider Hände (Abb. 7 a und b). Klinisch war das Ringfingergrundgelenk erst seit kürzerer Zeit befallen als die vier anderen Grundgelenke. Über dem ebenfalls röntgenologisch deutlich befallenen rechten MCP-Gelenk I fand sich szintigraphisch nur eine sehr gering ausgeprägte Mehranreicherung.
Über den röntgenologisch veränderten PIP-Gelenken III beidseits und II links und über den degenerativ veränderten DIP-Gelenken war keine pathologisch wertbare Speicherung von ^{99m}Tc-Pyrophosphat zu erkennen.
Im Bereich der Handwurzel dürfte hingegen die im Röntgenbild dargestellte Gelenkspaltverengung zwischen Skaphoid und Vielecksbeinen auf beiden Seiten und zwischen Lunatum und Capitatum rechts mit den über diesen Arealen registrierten erhöhten Impulsraten in Übereinstimmung zu bringen sein.

Patient 20:

Der im Röntgenbild auffallenden schweren Veränderung im linken MCP-Gelenk II (Abb. 6) entsprach im Szintigramm eine umschriebene intensive Aktivitätsanreicherung. Im gleichen Ausmaß wurde ^{99m}Tc-Pyrophosphat auch im rechten MCP-Gelenk II gespeichert, wo röntgenologisch nur eine Verdichtung der Spongiosa des Metakarpalköpfchens und kleinere Zysten zu finden waren. Der Patient gab jedoch in beiden Zeigefingergrundgelenken keine Beschwerden an und beide Gelenke waren auch klinisch unauffällig. Ein dem szintigraphisch dargestellten intensiven Speicherfeld über dem gesamten rechten Handwurzelbereich entsprechender Röntgenbefund konnte nicht erhoben werden. Möglicherweise war die ausgeprägte Chondrocalcinose, die beiderseits im Diskus radioulnaris und im hyalinen Knorpel zwischen Triquetrum und Lunatum vorgefunden wurde, für diese Aktivitätsspeicherung verantwortlich (Abb. 10).

Patient 5:

Über dem röntgenologisch unveränderten, aber seit längerer Zeit schmerzhaften und in der Bewegung eingeschränkten rechten MCP-Gelenk III wurde im Szintigramm ein abgegrenztes, sehr intensives Speicherareal aufgezeichnet (Abb. 9 a und b). Eine deutliche Anreicherung des Isotops im distalen Handwurzelbereich rechts könnte durch eine röntgenologisch eben sichtbare, beginnende Arthrose im Daumensattelgelenk bedingt sein.

Patientin 17:

Das Röntgenbild der Hände bot keinerlei pathologischen Befund. Dagegen reicherte sich die Aktivität massiv im schmerzhaften rechten MCP-Gelenk II an. Auch über dem rechten MCP-Gelenk III, in dem die Patientin leichtere Beschwerden hatte, war, wenn auch nur in geringem Ausmaß, im Seitenvergleich eine Speicherung zu erkennen. Über den DIP-Gelenken, in denen die Patientin ebenfalls Schmerzen angab, wurde keine Aktivitätsspeicherung aufgezeichnet.

Patient 15 a:

Über den röntgenologisch veränderten MCP-Gelenken I beidseits und III und V rechts wurde szintigraphisch keine erhöhte Impulsrate gemessen. Der über dem linken Handgelenk liegende Aktivitätsbezirk dürfte sein röntgenmorphologisches Korrelat in zystischen Veränderungen in Skaphoid und Lunatum besitzen, wo auch die Knochenstruktur gegenüber der rechten Seite verdichtet war.

3.1.5.3 Zusammenfassung der szintigraphisch erhobenen Befunde

Bei zwei Patienten (Patient 15 b und Patientin 16), die über Schmerzen in den Fingergrundgelenken klagten, obwohl

kein eindeutig pathologischer Röntgenbefund vorlag, konnte auch szintigraphisch keine Ursache für diese Beschwerden ermittelt werden.
Bei fünf Patienten (Patient 3 a, 8, 12, 13 und 14) stimmten die an den Fingergelenken erhobenen Röntgenbefunde mit dem szintigraphischen Befund weitgehend überein. In einigen Fällen kam es hierbei jedoch im Handwurzelbereich zu kleineren Abweichungen.
Bei drei Patienten (7, 20 und 21) war eine deutliche Diskrepanz zwischen dem Ausmaß der Aktivitätsspeicherung und dem Grad der röntgenologischen Veränderungen an den MCP-gelenken festzustellen. Bei Patient 20 war ferner auch keine der Aktivitätsspeicherung über der rechten Handwurzel entsprechende röntgenologische Veränderung zu finden.
Bei zwei Patienten (5 und 7) waren szintigraphisch eindeutig pathologische Speicherareale über MCP-Gelenken nachweisbar, obwohl diese Gelenke röntgenologisch noch völlig unauffällig waren. Der szintigraphische Befund entsprach hierbei genau dem Beschwerdebild dieser Patienten.
Nur in einem Fall wurde über röntgenologisch veränderten MCP-Gelenken keine erhöhte Impulsrate gemessen (Patient 15 a). Dagegen gingen röntgenologische Veränderungen der DIP- und PIP-Gelenke bei der szintigraphischen Untersuchung kaum mit einer erhöhten Aktivitätsspeicherung einher, obwohl sie zum Teil stark ausgeprägt waren und auch erhebliche Beschwerden verursachten.

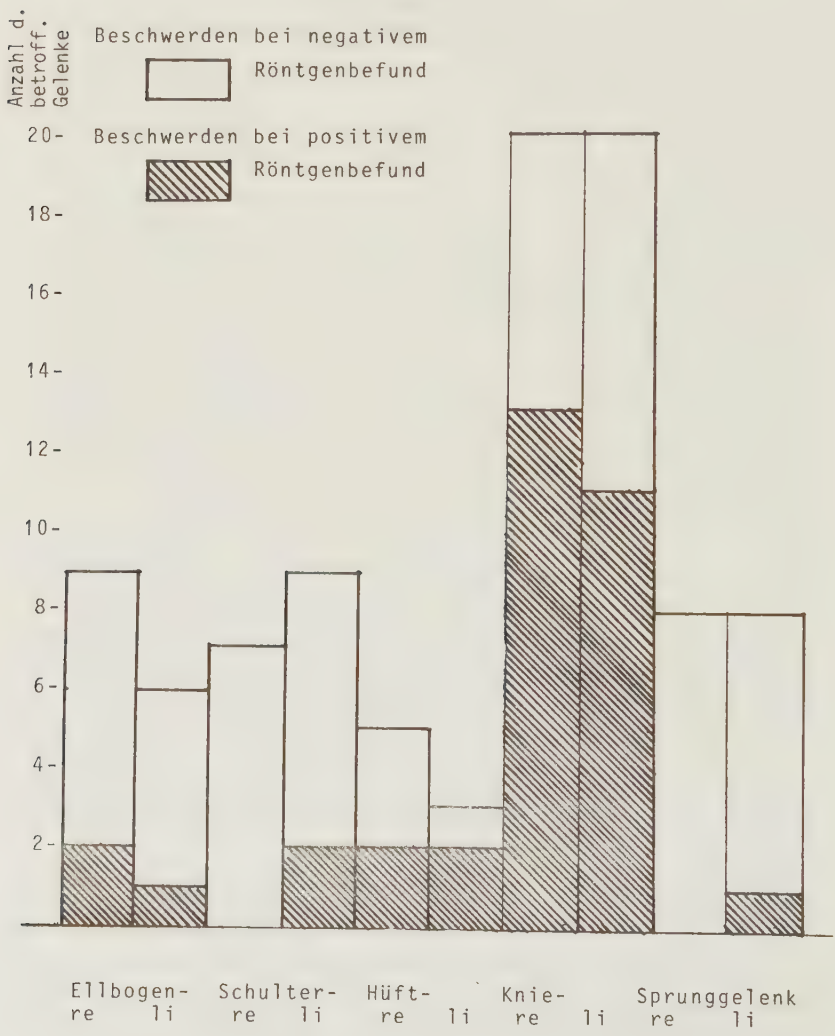
3.1.6 Arthropathie der großen Körpergelenke

3.1.6.1 Häufigkeit des Befalls und Beschwerdebild

Bei den großen Körpergelenken (außer den bereits diskutierten Handgelenken) wurde die in Tab. 9 dargestellte Verteilung von Beschwerden und radiologischen Veränderungen fest-

Tabelle 9: Große Körpergelenke

Häufigkeitsverteilung von Beschwerden und röntgenologischen Befunden



gestellt. Es fällt auf, daß die Kniegelenke unter den großen Gelenken weitaus am häufigsten befallen waren. Sie wiesen beinahe ebenso häufig wie die MCP-Gelenke des Zeige- und des Mittelfingers röntgenologisch nachweisbare Veränderungen auf. Es wurden insgesamt in 82 großen Gelenken (Schulter-, Ellbogen-, Hüft-, Knie- und Sprunggelenke) Schmerzen angegeben, 40 davon waren Kniegelenke. Röntgenologisch waren 24 Kniegelenke pathologisch verändert, während von den übrigen Gelenken nur zehn solche Veränderungen zeigten.

Im rechten und/oder linken Kniegelenk wurden von insgesamt 21 Patienten Beschwerden angegeben. Diese Beschwerden entsprachen der Symptomatik bei degenerativen Kniegelenkserkrankungen. Im Vordergrund standen Schmerzen vor allem zu Beginn der Bewegung und bei stärkerer Beanspruchung. Eine Einschränkung der Beweglichkeit war selten nachweisbar und war allenfalls so geringgradig, daß keiner der Patienten dadurch behindert wurde. Ferner wurden von mehreren Patienten Krepitationen bei Bewegung angegeben, was auch klinisch zu objektivieren war. Eine Schwellung oder Rötung des Kniegelenks wurde bei der Untersuchung bei keinem der Patienten beobachtet.

3.1.6.2 Röntgenologische Veränderungen

Die am häufigsten beobachteten Veränderungen im Bereich des Kniegelenks waren "arthrotische" Erscheinungen im Patellargelenk. Diese reichten von leichten Randausziehungen am oberen und unteren Patellarpol bis zur schwersten Arthrose mit plumpen Randwulstbildungen an den Polen und einer Sklerosierung der gelenkflächennahen Spongiosa. Bei diesen seltenen schweren Fällen konnte auch am oberen Rand der patellaren Gelenkfläche des Femurs in der Seitaufnahme eine Randzackenbildung zur Darstellung kommen. Die Struk-

tur dieser Randwülste war teilweise durch Zysten oder zystoide Aufhellungen aufgelockert. In diesen schwerer betroffenen Kniegelenken waren solche plumpe Randwülste oder zackenförmige Randauswüchse auch an den Tibiakondylen, vor allem lateral, sowie in einigen Fällen auch am lateralen Femurkondylus (Abb. 14) zu sehen. Vielfach waren die Interkondylenhöcker spitz ausgezogen, wulstig vergröbert oder unregelmäßig konfiguriert. In einigen Interkondylenhöckern ließen sich ebenfalls deutlich Zysten oder zystoide Aufhellungen nachweisen. Gelegentlich konnten in der Seitaufnahme am vorderen und hinteren Rand der tibialen Gelenkfläche und auch am dorsalen Umfang der Femurkondylenfläche Randausziehungen beobachtet werden.
Zysten und zystische Auflockerungen waren, wie erwähnt, vorwiegend im Bereich von Randosteophyten und manchmal auch im Bereich der Interkondylenhöcker anzutreffen, insgesamt aber wesentlich weniger verbreitet als in den MCP-Gelenken und im Handwurzelbereich. In einigen Fällen ließ sich auch im Kniegelenksbereich ein Knorpelaufbrauch durch eine Verschmälerung bevorzugt des medialen Gelenkspaltes nachweisen.

Bei drei von den 21 Patienten mit Beschwerden in den Kniegelenken war röntgenologisch eine ausgeprägte Chondrocalcinose nachweisbar. Bei allen drei Patienten waren hiervon sowohl der mediale als auch der laterale Meniskus betroffen. Am deutlichsten stellte sich diese Veränderung in der anterior-posterioren Aufnahme als diffuse oder punkt- bis strichförmige schollige Calcinose dar, aber auch in der Seitaufnahme war diese Meniskusverkalkung zu erkennen. Im hyalinen Gelenkknorpel waren ebenfalls Kalkablagerungen zu beobachten. Im Bereich der dorsalen Zirkumferenz des Femurkondylus war diese Calcinose als bogenförmige dichte körnige Verschattung parallel zur Kortikalis des Kondylus verlaufend zu sehen. Auch ventral im Bereich der patellaren Gelenkfläche des Femurkondylus und der Gelenk-

fläche der Patella kam eine Calcinose des hyalinen Knorpels vor. In der anterior-posterioren Aufnahme wurde außerdem eine streifige Verkalkung des hyalinen Gelenkknorpels der Fossa intercondylaris und der Tibiagelenkfläche abgebildet. In einem Fall waren solche Kalkablagerungen sogar im Tibiofibulargelenk nachweisbar. Eine Verkalkung des Kapselansatzes am lateralen Femurkondylus (Patient 20) und eine bohnengroße Verkalkung, die sich in den Bereich des dorsalen Gelenkspaltes projizierte (Patient 15 a), wurde in Einzelfällen beobachtet.

Eine Korrelation zwischen Röntgenbefund und klinischem Beschwerdebild konnte nicht festgestellt werden. So waren zum Beispiel sowohl im Falle einer röntgenologisch stark ausgeprägten Arthropathie (Patient 2) als auch im Falle einer sehr intensiven Chondrocalcinose (Patient 20) die Beschwerden der Patienten nur geringfügig. Ebenso lassen sich Beispiele für ausgeprägte subjektive Beschwerden ohne jeglichen radiologischen Befund anführen.

Beschwerden an den übrigen großen Gelenken (Schulter-, Ellbogen-, Hüft- und Sprunggelenke) wurden wesentlich seltener angegeben und unterschieden sich nicht vom Beschwerdebild bei degenerativen Gelenkerkrankungen. Auch hier stand der Schmerz zu Beginn der Bewegung und bei stärkerer Belastung im Vordergrund. Akute entzündliche Erscheinungen wurden lediglich an den Sprunggelenken von einigen Patienten anamnestisch angegeben. Eine Bewegungseinschränkung war in den meisten Fällen schmerzbedingt und betraf vor allem die Elevation im Schultergelenk. Eine behindernde oder gar invalidisierende Einschränkung der Beweglichkeit wurde in keinem Gelenk beobachtet. Von vielen Patienten wurden Beschwerden im Bereich der Wirbelsäule angegeben. Wegen der allgemeinen Verbreitung dieser Beschwerden und der uncharakteristischen Befunde wurde im Verlauf der Studie eine Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule nur noch durchgeführt,

wenn starke Beschwerden bestanden. Da die vorgefundenen Veränderungen stets altersentsprechend waren und den üblichen degenerativen Erscheinungen entsprachen, sollen sie hier nicht näher beschrieben werden. Eine Chondrocalcinose im Wirbelsäulenbereich war bei keinem der untersuchten Patienten nachweisbar.

An den vier noch nicht beschriebenen großen Körpergelenken waren die radiologischen Befunde relativ diskret und uncharakteristisch. Von den neun Patienen mit Beschwerden in den Ellbogengelenken waren nur in drei Fällen röntgenologische Veränderungen festzustellen, die in kleinen Randausziehungen am Radiusköpfchen und am Processus coronoideus ulnae bestanden.

Ebenfalls neun Patienten klagten über Schmerzen in einem oder in beiden Schultergelenken. Nur bei zwei Patienten lagen jeweils im linken Gelenk radiologische Veränderungen vor. Im Bereich des Tuberkulum maius war die Knochenstruktur verdichtet und wies bis zu 3 mm große Zysten auf. Verkalkungen im Rahmen einer Chondrocalcinose wurden nicht beobachtet.

Nur fünf Patienten gaben Beschwerden in den Hüftgelenken an. Bei drei von diesen und bei einem weiteren beschwerdefreien Patienten war jeweils das Hüftgelenk einer Seite röntgenologisch verändert. Es fand sich eine exzentrische Gelenkspaltverschmälerung, das Pfannendach erschien sklerosiert und wies Randausziehungen und zystische Aufhellungen auf. Insgesamt entsprachen die Befunde den bekannten Erscheinungen bei degenerativen Hüftgelenkserkrankungen.

Acht Patienten berichteten über Beschwerden in den Sprunggelenken, jedoch bei nur einer Patientin lagen radiologische Veränderungen vor. Hier war der Gelenkspalt zwischen

Talus und Navikulare und zwischen Navikulare und Cuneiforme I verschmälert, wobei der gelenkspaltnahe Knochen sklerosiert war. Im Navikulare und im Cuneiforme I lagen Zysten.
Eine ausgeprägte Sprunggelenksarthrose, die allerdings traumatisch bedingt sein dürfte, war ferner bei Patient 3 a nachweisbar.

3.2 Ergebnisse der HLA- und B-Zelltypisierung bei 35 Hämochromatosepatienten

In der folgenden Tabelle 10 sind die Ergebnisse der HLA- und B-Zelltypisierung der 35 untersuchten Hämochromatosepatienten zusammengestellt. Dabei sind in Teil a) der Tabelle die Typisierungsergebnisse der Patienten mit Hämochromatosearthropathie aufgeführt, wobei die Numerierung der der obenstehenden Krankengeschichten entspricht. In Teil b) der Tabelle sind die Befunde der Hämochromatosepatienten ohne Arthropathie zusammengefaßt.

3.2.1 Untersuchung einer Assoziation der Hämochromatosearthropathie mit HLA-Antigenen

Eine Assoziation von HLA-Antigenen mit der Erkrankung an i. H. wurde erstmals 1975 von Simon et al. in Erwägung gezogen (35). Weitere Untersuchungen von Simon und anderen Forschungsgruppen erhärteten diese Hypothese (36). Bei allen Autoren ergab sich eine statistisch signifikante Häufung von HLA-A3 bei Patienten mit i. H., während HLA-B7 nur bei einem Teil der Untersuchungen statistisch signifikant vermehrt war. Einige Autoren gaben ferner auch ein häufigeres Auftreten von HLA-B14 an (36).

Tabelle 10 a)

Fall	HLA-Phänotyp	DR
1. K. B.	A1, A3, B7	
2. H. B.	A2, A3, B5, B12	
3.a H. B.	A1, A2, B8, BW16	
3.b K.-M. B.	A2, A3, B7, BW16	Ø
4. K. G.	A1, A2, B5, B8	
5. H. G.	A1, AW30, B7, B8	2/5
6. A. G.	A3, B7, BW35	5
7. C. H.	A3, B7, BW35	3
8. S. H.	A3, B27, BW35	
9. W. H.	A1, AW30, BW40, BW44	1
10. L. H.	A1, A2, BW15, BW17	7
11. W. K.	A2, A9, (W24), B27	
12. G. L.	A2, A3, B7, BW16 (W38)	2
13. F. L.	A9, A11, B12(44), B14	3/7
14. M. R.	A3, B7	2 (8)
15.a H. R.	A3, AW32, B27, BW40	2
15.b H. R.	A1, AW32, B8, BW40	Ø
16. H. R.	A2, BW16(39), B27	
17. W. S.	A2, A3, B5, BW35	2/6
18. O. S.	A2, A9, B12, BW15	7
19. A. S.	A1, A2, BW15, BW37	
20. F. S.	A11, A28, BW16, BW35	1
21. G. T.	A2, A3, B7, BW44	5/6
22. J. W.	A3, B7, BW35	1/6

Tabelle 10 b)		
Fall	HLA-Phänotyp	DR
H. H.	A3, B7, B14	2/7
W. L.	A3, AW25, B7, B18	2
J. M.	A2, A3, B5, B12(45)	3
R. M.	A3, B7	7
J. N.	A1, A2, B8, B12(44)	1/5
I. N.	A2, A3, B7, B12(44)	1/2
J. P.	A1, A11, B8, BW16(39)	2
W. S.	A3, B7, BW40	2
J. S.	A9, A10(W25), B7, B18	2/6
A. W.	A1, A3, B7	2
B. W.	A3, B8	6/7

Zumindest HLA-A3 kann somit in gewissem Sinne als genetischer Marker der i. H. angesehen werden. Eine Frühdiagnose der Erkrankung durch die Bestimmung von HLA-A3 ist jedoch wegen der weiten Verbreitung dieses Antigens in der Bevölkerung nicht möglich. Auch die Untersuchung von gesunden Familienmitgliedern eines an i. H. Erkrankten auf das Vorliegen des HLA-Antigens A3 kann nur in Ausnahmefällen dazu geeignet sein, diejenigen Verwandten zu ermitteln, die ebenfalls eine genetische Disposition für eine pathologische Eisenspeicherung besitzen. Dagegen stellte Simon in einer 1977 erschienenen Studie, in der die HLA-Typisierungsergebnisse von Familien mit jeweils mehreren an i. H. erkrankten Mitgliedern ausgewertet wurden, fest, daß bei Geschwistern eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Erkrankung an i. H. und dem Besitz des gleichen HLA-Haplotypenpaares besteht (37). Dies wurde inzwischen auch durch andere Untersucher bestätigt (14) und ermöglicht es, frühzeitig diejenigen Familienmitglieder eines Hämochromatosepatienten zu ermitteln, die ein erhöhtes Erkrankungsrisiko aufweisen.

Somit scheint die genetische Anlage der i. H. eng mit dem HLA-System verknüpft zu sein. An dieser Stelle wurde daher geprüft, ob auch für ein einzelnes Symptom der i. H., nämlich die Hämochromatosearthropathie, eine Assoziation mit bestimmten HLA-Antigenen nachgewiesen werden kann, zumal es nach wie vor unklar ist, weshalb nur bei einem Teil der Hämochromatosepatienten eine Arthropathie auftritt und hierbei auch genetische Faktoren in Erwägung gezogen werden müssen.
Es wurden daher die HLA- und DRW-Antigene bei Hämochromatosepatienten mit und ohne Arthropathie bestimmt (vgl. Tab. 10 a und b). Anschließend wurde die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Gewebsantigene in der Gruppe der Hämochromatosepatienten mit Arthropathie mit der Verteilung in der Gruppe der Hämochromatosepatienten ohne Arthropathie verglichen und der Verteilung in der Normalbevölkerung gegenübergestellt (vgl. Tab. 11). Dabei ergab sich im χ^2-Test in der Gruppe der Arthropathiepatienten für keines der HLA- oder DRW-Antigene eine statistisch signifikante Vermehrung gegenüber der Gruppe der Hämochromatosepatienten ohne Arthropathie (Irrtumswahrscheinlichkeit p kleiner 0,05). Gegenüber der Gruppe der gesunden Kontrollpersonen ergab sich lediglich, wie zu erwarten (s. o.), eine Vermehrung von HLA-A3. Eine Assoziation der Hämochromatosearthropathie mit bestimmten HLA- oder DRW-Antigenen erscheint somit als unwahrscheinlich.

Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung der HLA- und DR-Antigene

HLA-A	Absolute Häufigkeit bei 35 Hämochromatosepatienten	Prozentuale Häufigkeit bei 35 Hämochromatosepatienten	Absolute Häufigkeit bei 22 Pat. mit Arthropathie	Prozentuale Häufigkeit bei 22 Pat. mit Arthropathie	Absolute Häufigkeit bei 13 Pat. ohne Arthropathie	Prozentuale Häufigkeit bei 13 Pat. ohne Arthropathie	Prozentuale Häufigkeit bei 964 Kontrollen
1	11	31,4	7	31,8	4	30,8	26
2	15	42,9	11	50,0	4	30,8	44
3	20	57,1	12	45,5	8	61,5	26
9	4	11,4	3	13,6	1	7,7	23
10	1	2,9	0	0	1	7,7	15
11	3	8,6	2	9,0	1	7,7	10
25	1	2,9	0	0	1	7,7	4
28	1	2,9	1	4,5	0	0	7
W 30	2	5,7	2	9,0	0	0	4
W 32	2	5,7	1	4,5	1	7,7	7
HLA-B							
5	4	11,5	3	13,6	1	7,7	11
7	16	45,7	9	40,9	7	53,8	27
8	7	20,0	3	13,6	4	30,8	17
12	8	22,9	5	22,7	3	23,1	22
14	3	8,6	2	9,0	1	7,7	7
W 15	3	8,6	3	13,6	0	0	13

Tabelle 11 Fortsetzung

HLA-B	Absolute Häufigkeit bei 35 Hämochromatosepatienten	Prozentuale Häufigkeit bei 35 Hämochromatosepatienten	Absolute Häufigkeit bei 22 Pat. mit Arthropathie	Prozentuale Häufigkeit bei 22 Pat. mit Arthropathie	Absolute Häufigkeit bei 13 Pat. ohne Arthropathie	Prozentuale Häufigkeit bei 13 Pat. ohne Arthropathie	Prozentuale Häufigkeit bei 964 Kontrollen
W 16	6	17,1	4	18,2	2	15,4	10
W 17	1	2,9	1	4,5	0	0	8
18	2	5,7	0	0	2	15,4	12
27	4	11,4	3	13,6	1	7,7	10
W 35	6	17,1	6	27,3	0	0	19
W 37	1	2,9	1	4,5	0	0	5
W 40	4	11,4	2	9,0	2	15,4	10
DR	bestimmt bei 27 Pat.		bestimmt bei 15 Pat.		bestimmt bei 12 Pat.		bei 100 Kontr.
1	5	18,5	3	20,0	2	16,7	20
2	12	44,4	5	33,3	7	58,3	28
3	3	11,1	2	13,3	1	8,3	20
5	4	14,8	3	20,0	1	8,3	20
W6	5	18,5	3	20,0	2	16,7	21
7	6	22,7	3	20,0	3	25,0	28
W8	1	3,7	1	6,7	0	0	3

4. Diskussion der Untersuchungsergebnisse

4.1 Alters- und Geschlechtsdisposition

Zunächst soll an dieser Stelle die Altersstruktur des untersuchten Patientenkollektivs genauer betrachtet werden. Zum Zeitpunkt dieser Untersuchung lag das Durchschnittsalter aller teilnehmenden männlichen Hämochromatosepatienten bei 52,4 Jahren; das Durchschnittsalter zur Zeit der Diagnosestellung betrug 47,3 Jahre.

Die männlichen Patienten mit gesicherter Hämochromatosearthropathie waren bei der vorliegenden Untersuchung im Mittel 56,4 Jahre alt, während das durchschnittliche Alter der männlichen Patienten ohne Arthropathie nur 46 Jahre betrug. Diese Differenz von 10,4 Jahren erwies sich im Wilcoxon-Test für unpaare Stichproben als statistisch signifikant (Irrtumswahrscheinlichkeit p kleiner 0,005).

Das mittlere Alter der drei weiblichen Patienten mit Arthropathie lag zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 46,3 Jahren, das der vier Frauen ohne Arthropathie bei 40,3 Jahren. Von diesen sieben untersuchten Hämochromatosepatientinnen waren nur zwei im typischen Erkrankungsalter, während bei drei Patientinnen die Diagnose der i. H. aus den unten aufgeführten Gründen ungewöhnlich früh gestellt wurde.

Bei einer Patientin ohne Gelenkbeteiligung (R.M.)(14) führte ektopes Milzgewebe im Gallenwegssystem zu einer Verschlußsymptomatik, die eine Laparotomie erforderlich machte. Dabei fiel die bräunliche Verfärbung des Lebergewebes auf, die sich histologisch durch ausgeprägte Eisenablagerungen erklären ließ. Bei einer weiteren Patientin ohne Arthropathie (I.N.)(14) war die Diagnosestellung bei ihrem Vater für die frühe Erkennung der Krankheit verantwortlich. Der ungewöhnlich frühe Beginn der Erkrankung bei

Tabelle 12

	Alter					
	aller untersuchten Patienten zur Zeit der		der Arthropathiepatienten zur Zeit der		der Patienten ohne Arthropathie zur Zeit der	
	Diagnose	Untersuchung	Diagnose	Untersuchung	Diagnose	Untersuchung
♂ Schwankungsbereich	30-72	35-75	36-72	37-75	30-52	35-57
♂ Durchschnitt	47,3	52,4	50,6	56,4	42,9	46
♀ Schwankungsbereich	30-58	30-63	30-58	30-63	35-49	35-53
♀ Durchschnitt	41,1	42,8	44,3	46,3	38,8	40,3

Tabelle 13

Übersicht über die Altersstruktur der Arthropathiepatienten

Patient(in)		Alter (in Jahren) bei der Untersuchung		bei der Diagnosestellung		bei Arthropatiebeginn		Dauer der Arthropathie	
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
	1.		53		46		45		8
	2.		75		75		51		24
	3.a		37		36		29		8
	3.b		44		44		38		6
	4.		55		49		-		-
	5.		53		45		52		1
	6.		58		56		-		-
7.		63		58		55		8	
	8.		44		39		24		20
	9.		56		49		-		-
	10.		52		43		-		-
	11.		49		47		42		7
	12.		65		62		57		8
	13.		39		36		39		0,5
	14.		65		59		55		10
	15.a		58		54		-		-
	15.b		45		41		-		-
16.		35		35		-		-	
17.		30		30		30		0,5	
	18.		64		51		60		4
19.		46		45		42		4	
	20.		71		63		-		-
	21.		73		60		72		1
	22.		61		48		51		10

Patientin 17 und auch die Familienanamnese ähneln einem von Schumacher (32) beschriebenen Fall. Es dürfte herbei eine besondere Form der i. H. vorliegen, die frühzeitig manifest wird und die man als juvenile Form bezeichnen könnte. Einen ähnlichen Fall versuchte Ross (29) als rezessive von einer dominanten Form abzugrenzen.

Durch diese Besonderheiten erklärt sich das ungewöhnlich niedrige mittlere Erkrankungsalter bei den untersuchten Hämochromatosepatientinnen, das sicherlich nicht als repräsentativ angesehen werden kann. Daher, und auch wegen der geringen Zahl weiblicher Patienten wurde auf eine Erörterung der Unterschiede zwischen dem Durchschnittsalter bei Männern und Frauen sowie zwischen den verschiedenen Gruppen der Patientinnen verzichtet.

Der oben angegebene Altersunterschied zwischen Arthropathiepatienten und Patienten ohne Arthropathie hingegen wurde schon 1967 von Hamilton (17) beschrieben. Dymock (10) fand sogar heraus, daß von 22 Hämochromatosepatienten mit Erkrankungsbeginn vor Vollendung des 50. Lebensjahres keiner innerhalb der nächsten fünf Jahre zusätzlich an einer Arthropathie erkrankte, während dies bei sieben von 18 Patienten mit Erkrankungsbeginn nach dem 50. Lebensjahr der Fall war.
Es erscheint somit wahrscheinlich, daß Patienten mit späterem Erkrankungsbeginn im Durchschnitt häufiger an einer Hämochromatosearthropathie erkranken als Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn. Daß sich daraus allerdings keine sichere Aussage über den individuellen Verlauf ableiten läßt, verdeutlicht der frühzeitige Krankheits- und Arthropathiebeginn bei einigen Patienten dieser Studie (Pat. 3 a, 8, 13 und 17).
Ein durchschnittlich längerer Verlauf der Erkrankung an i. H. bei Arthropathiepatienten gegenüber Patienten ohne Gelenkbeteiligung konnte auch in dieser Studie festgestellt werden (vgl. Tab. 12). Bei den Arthropathiepatien-

ten betrug die mittlere Verlaufsdauer vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zur Untersuchung im Rahmen dieser Studie 5,8 Jahre, bei den Patienten ohne Arthropathie dagegen nur 3,1 Jahre. Allerdings war diese Differenz nicht so ausgeprägt wie sie z.B. von Hamilton (17) angegeben wurde, in dessen Untersuchung dieser Zeitraum elf bzw. vier Jahre betrug.
Eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts für eine Erkrankung an einer Hämochromatosearthropathie, wie sie Dorfmann (9) beschreibt, konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden. Dorfmann beruft sich dabei auf eine eigene Untersuchung, in der 70 % der weiblichen, jedoch nur 36 % der männlichen Hämochromatosepatienten von einer Arthropathie betroffen waren. In der vorliegenden Studie wiesen drei von sieben Patientinnen eine Arthropathie auf, eine weitere Patientin litt unter Arthralgien; dies entspricht einem Prozentsatz von 43 %. Dagegen waren von 28 männlichen Patienten 19, also 71 %, von einer Arthropathie betroffen. Bei Dymock (10) waren 31 von 54 Männern und zwei von vier Frauen an einer Arthropathie erkrankt. Eine relative Geschlechtsdisposition für die Ausbildung einer Arthropathie im Rahmen einer Erkrankung an i. H. läßt sich also nicht erkennen.

Wie auch in anderen Untersuchungen konnte ferner in dieser Studie keinerlei Beziehung der Arthropathie zu einem anderen Symptom der i. H., wie etwa dem Diabetes mellitus, nachgewiesen werden.

4.2 Gelenkverteilung

Wie im Ergebnisteil ausführlich erörtert, waren von einer röntgenologisch und/oder szintigraphisch objektivierbaren Arthropathie am häufigsten, nämlich bei 20 von 35 Patienten, die MCP – Gelenke befallen. Nur bei einem Patienten war dabei keines der MCP-Gelenke II und III be-

troffen. Bei den übrigen 19 Patienten war mindestens eines dieser Gelenke mitbefallen. Tab. 2 demonstriert, daß diese vier MCP-Gelenke nicht nur am häufigsten, sondern auch am schwersten betroffen waren. Nach Hamilton (17) fanden Kellgren und Lawrence 1958 nur bei elf von 173 Personen im Alter von 55 bis 64 Jahren degenerative Veränderungen an den MCP-Gelenken. Demgegenüber wiesen in dieser Studie acht von zehn Patienten dieser Altersgruppe und insgesamt 20 von 35 Hämochromatosepatienten eine Arthropathie der MCP-Gelenke auf. Dieser bevorzugte Befall der MCP-Gelenke, besonders der des II. und III. Strahls, wurde bisher von allen Autoren größerer Publikationen über die Hämochromatosearthropathie hervorgehoben (9, 10, 15, 17, 20, 21, 30, 39).

In der vorliegenden Untersuchung zeigten von 22 Arthropathiepatienten 20 einen Befall der MCP-Gelenke. Bei Dymock (10) war dies bei 30 von 31 Arthropathiepatienten der Fall. Wie auf S. 73 berichtet, waren die MCP-Gelenke beinahe dreimal häufiger befallen als die PIP-Gelenke, wenn man von der Gesamtzahl der röntgenologisch veränderten Gelenke ausgeht, denn nur zwölf Patienten wiesen deutlich pathologische Befunde an insgesamt 30 Gelenken auf.
An den DIP-Gelenken wurden bei 14 Patienten degenerative Veränderungen festgestellt, die aber weitgehend als altersübliche Gelenkabnutzung gewertet wurden. Lediglich in Einzelfällen war eine Arthropathie in einem DIP-Gelenk wegen ihres fortgeschrittenen Stadiums bei einem relativ jungen Patienten von pathologischer Wertigkeit. Insgesamt war an den Fingergelenken eine Abnahme der Häufigkeit und der Schwere des Befalls durch eine Hämochromatosearthropathie von proximal nach distal und vom II. zum V. Strahl hin erkennbar (vgl. Abb. 1).
Im Handwurzelbereich kamen bei 16 Patienten radiologische Veränderungen zur Abbildung. Zusätzlich fand sich

bei drei Patienten eine Calcinose des Diskus radioulnaris. Eine Arthropathie der Handwurzel war damit etwas häufiger als von Dymock beschrieben (10), der einen Befall der Hälfte der Arthropathiepatienten angab. In derselben Untersuchung (10) wurde jedoch außerdem bei fast 50 % der Arthropathiepatienten eine Chondrocalcinose des Diskus radioulnaris festgestellt. In der vorliegenden Studie konnte eine solche Verkalkung dagegen nur bei drei von 22 Arthropathiepatienten nachgewiesen werden (s. o.).

Das am häufigsten an der Arthropathie beteiligte große Körpergelenk war das Kniegelenk. 21 Patienten klagten über Schmerzen in einem oder in beiden Kniegelenken, bei 13 Patienten (in insgesamt 24 Kniegelenken) lagen röntgenologisch darstellbare Veränderungen vor. Bei drei Patienten mit mehr oder weniger ausgeprägten Veränderungen im Kniegelenk wurde röntgenologisch eine Chondrocalcinose beider Menisci und in unterschiedlichem Maße auch des hyalinen Gelenkknorpels nachgewiesen. Dymock (10) beobachtete dagegen eine Chondrocalcinose der Menisci in 39 von 108 Kniegelenken und in 17 Kniegelenken eine Verkalkung des hyalinen Gelenkknorpels. Ausgeprägte röntgenologische Veränderungen im Sinne einer Arthropathie fand Dymock nur in 18 Kniegelenken.

Die übrigen großen Gelenke waren erheblich seltener beteiligt. So konnten in drei Ellbogengelenken pathologische Veränderungen beobachtet werden, bei Dymock (10) waren sieben von 108 Gelenken betroffen. Nur an zwei Schultergelenken lagen geringfügige "arthrotische" Erscheinungen vor, während bei Dymock das Schultergelenk ähnlich oft wie das Ellbogengelenk befallen war. Bei einer Patientin konnten im Sprunggelenk röntgenologische Zeichen eines pathologischen Prozesses nachgewiesen werden. Auch Dymock stellte keinen häufigeren Befall dieses

Gelenks fest.

Dagegen war der seltene und stets nur leichte Befall der Hüftgelenke in dieser Studie überraschend. Nur bei vier Patienten konnten Zeichen einer leichten "Arthrose" nachgewiesen werden. Demgegenüber beschreibt Dymock (10) bei einem Drittel der Patienten arthrotische Veränderungen des Hüftgelenks, wobei in einigen Fällen zusätzlich eine Calcinose des Gelenkknorpels oder sogar eine Verkalkung des Labrum acetabuli vorhanden war. Nach Hamilton (17) und Hirsch (20) kann die Hämochromatosearthropathie im Hüftgelenk solche Schweregrade erreichen, daß eine prothetische Versorgung erforderlich wird. Dorfmann berichtet sogar über Beobachtungen von Femurkopfnekrosen bei Hämochromatosepatienten (9).

Insgesamt entspricht der Anteil der Arthropathiepatienten in dieser Studie mit 22 von 35 untersuchten Hämochromatosepatienten, also etwas mehr als 60 %, den in anderen Publikationen ermittelten Prozentzahlen (10, 17).

4.3 Beginn der Symptomatik

Wie auf S. 69 dargestellt, traten bei etwa einem Drittel der Patienten die Beschwerden mit Sicherheit vor der Diagnose der i. H. auf, 15 % hatten keinerlei Beschwerden, während bei den übrigen die Symptomatik entweder zur Zeit der Diagnosestellung oder später auftrat. Wie oben bereits berichtet wurde, begannen die Gelenkbeschwerden nicht nur bei einem Teil der Patienten vor dem Auftreten anderer Symptome der Grunderkrankung, sondern sie führten sogar bei drei Patienten zur Diagnose der i. H. Dies wurde in den Krankengeschichten der Patienten 3 a, 11 und 19 ausführlich geschildert. Ähnliche Fälle wurden auch von anderen Autoren publiziert. M'Seffar (27) be-

schreibt vier Fälle chronischer Arthritiden (drei davon mit charakteristischem Fingergrundgelenksbefall), bei denen im Rahmen der Diagnostik eine erhöhte Serumeisenkonzentration und letztlich die Grunderkrankung festgestellt wurde. Ähnlich verhielt es sich in je einem von Hirsch (20) und Gordon (15) veröffentlichten Fall.

Während Dymock (10) nur bei einem Sechstel seiner Arthropathiepatienten den Beginn der Gelenkbeschwerden vor dem Auftreten anderer Symptome der Grunderkrankung beobachtete, wird von anderen Autoren berichtet, daß dies bei einem Drittel der Patienten der Fall sei (21). Fehr hält eine atypische Arthropathie für das wahrscheinlich häufigste, aber oft verkannte Frühsymptom der i. H. (12). Dies verdeutlicht, daß die Arthropathie bei i. H. eine wegweisende Rolle in der Diagnostik der Grunderkrankung spielen kann, sofern das Krankheitsbild dieser Arthropathie differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen wird bzw. wenn bei der Abklärung von Gelenkerkrankungen, wie zur Feststellung der entzündlichen Aktivität üblich, die Bestimmung der Serumeisenkonzentration durchgeführt wird. Ferner kann eine Arthropathiesymptomatik auch als frühes Symptom bei anderen Zuständen chronischer Eisenüberladung, also bei sekundären Siderosen, auftreten (1).

4.4 Beschwerden und klinisches Bild

Bereits Kra (23) als einer der ersten Beschreiber der Hämochromatosearthropathie nach Schumacher ordnete das klinische Bild wegen des Fehlens von Entzündungszellen im Gelenkpunktat, des milden progredienten Verlaufes und der stets fehlenden Rheumafaktoren einer "Osteoarthritis", also eher einem degenerativen als einem entzündlichen Geschehen zu, für das der frühe, ausgedehnte und meist symmetrische Befall insbesondere der proxi-

malen Fingergelenke spräche.
Wie im Ergebnisteil näher ausgeführt wurde, stimmen die Beobachtungen dieser Studie damit überein. Daß die Variationsbreite hierbei von einer völlig fehlenden Symptomatik bis hin zu schwersten akuten Arthritisschüben mit ausgeprägten Entzündungserscheinungen reichen kann, geht bereits aus der Schilderung der einzelnen Krankengeschichten hervor. Bei Hamilton (17) litt sogar die Hälfte der Arthropathiepatienten an akuten Arthritisschüben, bei Dymock (10) nur ein Drittel der Patienten. In der hier untersuchten Patientengruppe berichtete ebenfalls etwa ein Drittel, nämlich sieben Patienten, über schwerere akute entzündliche Episoden ihres Gelenkleidens, weitere fünf Patienten gaben mildere akute Gelenkaffektionen an. Wie in anderen Studien (17) waren auch hier nur bei einem kleinen Teil der Patienten mit intermittierenden Arthritiden zum Zeitpunkt der Untersuchung entzündliche Erscheinungen zu erkennen.

Bei Dymock (10) war am häufigsten das Kniegelenk von einer akuten Entzündung betroffen. In der vorliegenden Studie wurde dies dagegen trotz häufiger röntgenologischer Veränderungen im Kniegelenk nur selten anamnestisch angegeben. Wesentlich öfter berichteten die hier untersuchten Patienten über arthritische Episoden an den MCP-Gelenken, aber auch an anderen Gelenken, wie z.B. den Sprunggelenken. In anderen Publikationen läßt sich ebenfalls kein bevorzugter Befall eines Gelenkes durch entzündliche Schübe erkennen, wie dies Dymock feststellte.

Dorfmann (9) beschreibt das klinische Bild der Hämochromatosearthropathie als in der Regel gering entzündlich, wobei die betroffenen Gelenke leicht geschwollen und unterschiedlich schmerzhaft sein können. Sehr selten liegt dagegen eine schwere Polyarthritis vor, wie sie Ross (30) bei einem seiner Patienten beobachtete. Häufiger kommt

es auf dem Boden einer chronischen Arthropathie intermittierend zu akuten Entzündungserscheinungen, die aber (im Sinne einer aktivierten Arthrose) eher leicht verlaufen. Am verbreitetsten sind jedoch Beschwerden, die einem rein degenerativen Prozeß entsprechen, also zu Beginn der Bewegung und bei stärkerer Belastung auftreten. Nach Dorfmann (9) ist dieses Beschwerdebild vor allem für den Befall der großen Körpergelenke charakteristisch. Dies stimmt mit den Beobachtungen dieser Studie völlig überein.

Im Ergebnisteil wurde bereits auf osteophytäre Reaktionen an den stärker betroffenen Gelenken hingewiesen. Solche Knochenneubildungen können zu einer Deformierung der Gelenke und dadurch auch zu einer gewissen Bewegungseinschränkung führen, die durch Schmerz, Schwellung und Knorpelaufbrauch verstärkt werden kann (10). Ausgeprägte Deformierungen sind jedoch selten, auch eine Ulnardeviation der Phalangen ist bei der Hämochromatosearthropathie ungewöhnlich. In dieser Studie fiel lediglich bei Patientin 17 an den DIP-Gelenken III beidseits eine angedeutete Kippung der Endphalanx nach ulnar auf.

Eine eventuell auftretende Bewegungseinschränkung wird von den meisten Autoren als endgradig bezeichnet (9, 10, 17). In dieser Studie war ebenfalls keine stärkere Limitierung der Beweglichkeit oder gar die Versteifung eines Gelenks zu beobachten, sondern es war im Gegenteil auffällig, daß auch in röntgenologisch schwer veränderten Gelenken die Funktion weitgehend oder ganz erhalten blieb. So beschreibt Dorfmann (9) geradezu als Charakteristikum der Hämochromatosearthropathie, daß "auch bei langem Verlauf Deformierung und Bewegungseinschränkung in der Regel diskret bleiben, also eine beachtliche funktionelle Toleranz besteht".

Ausschließlich Arthralgien ohne jegliche mit Hilfe von diagnostischen Techniken verifizierbare Veränderungen traten bei Patient 15 b und bei Patientin 16 auf. Auch die Schwester eines untersuchten Patienten (C. B., vgl. S. 63), bei der ebenfalls eine Störung des Eisenstoffwechsels nachgewiesen werden konnte, gab Schmerzen in den MCP-Gelenken beider Hände an, obwohl kein eindeutig pathologischer radiologischer Befund erkennbar war. Dorfmann (9) berichtet ebenfalls über Arthralgien ohne pathologisches morphologisches Korrelat bei Hämochromatosepatienten. Da es sich bei den drei oben erwähnten Fällen ausnahmslos um jüngere Patienten handelte, lag hier möglicherweise ein erstes Stadium der Gelenkerkrankung vor.

4.5 Labordiagnostik

Typischerweise handelt es sich bei der Hämochromatosearthropathie um eine seronegative Polyarthropathie. Gerade der Befund einer konstanten Seronegativität kann, besonders bei einem symmetrischen Befall der MCP-Gelenke, einen wichtigen Hinweis darauf geben, daß eine Hämochromatosearthropathie vorliegen könnte. Vereinzelt wurden jedoch in der Literatur Fälle von Hämochromatosepatienten mit und ohne Arthropathie beschrieben, die einen positiven Latex-Tropfen-Test und unterschiedlich hohe Waaler-Rose-Titer aufwiesen (9, 17). Auch bei Patient 2 dieser Studie fiel ein stark positiver LTT und ein WR-Titer von 1 : 2048 auf. Wie oben dargestellt, zeigte der Patient lediglich eine ausgeprägte Chondrocalcinose des Diskus radioulnaris und der Menisci beider Kniegelenke sowie eine massive Gonarthrose, sonst aber keinerlei Zeichen eines entzündlichen Gelenkprozesses. Es muß hier also die schwere Lebererkrankung

als Ursache dieses hohen WR-Titers angenommen werden. Bei Patient 22 hingegen könnte der WR-Titer von 1 : 128 und der positive LTT ein Hinweis auf eine gleichzeitig vorliegende rheumatoide Arthritis sein, da die Röntgenaufnahme neben einer periartikulären Osteoporose randständige Kortikalisarrodierungen am Handskelett zeigte und auch die Klinik eher für eine entzündliche Gelenkerkrankung sprach. Allerdings waren trotz des massiven Gelenkbefalls und der langjährigen Dauer der Erkrankung keine für die rheumatoide Arthritis typischen Deformierungen erkennbar, auch die Beweglichkeit der betroffenen Gelenke war nur geringfügig eingeschränkt.

Bei allen übrigen Arthropathiepatienten dieser Studie waren sowohl LTT als auch der WR-Titer nicht pathologisch, ebenso wie bei den 13 Hämochromatosepatienten ohne Arthropathie. So kann zusammenfassend festgestellt werden, daß bei Hämochromatosearthropathie in der Regel kein Rheumafaktor nachweisbar ist, und vereinzelt auftretende positive Ergebnisse auf die Lebererkrankung oder auf eine koinzidierende rheumatoide Arthritis zurückzuführen sind.

Die LE-Agglutination fiel bei keinem der Patienten positiv aus, ebenso war, wie auch von Dorfmann (9) angegeben, die Serumharnsäurekonzentration nur selten erhöht und die BSG nur ausnahmsweise deutlich beschleunigt.

4.6 Diskussion der radiologischen Befunde

Die in dieser Studie vorgefundenen röntgenologischen Veränderungen an den befallenen Gelenken wurden bereits im Ergebnisteil ausführlich geschildert. Diese Befunde sollen hier mit den Veröffentlichungen anderer Autoren verglichen werden.

4.6.1 Fingergelenke

Entsprechend ihrer Bedeutung sollen die Veränderungen an den MCP-Gelenken hier wieder besonders hervorgehoben werden. Die oben aufgeführten häufigsten röntgenologischen Erscheinungen an den MCP-Gelenken, nämlich die Umstrukturierung des Knochengewebes und die Ausbildung von Zysten, vor allem in den Köpfen der Mittelhandknochen, werden von Dymock (10) und Hamilton (17) in ähnlicher Weise beschrieben. Nach diesen Autoren sind subchondrale Zysten von 1 bis 3 mm Durchmesser mit sklerosiertem Randsaum nicht nur die verbreitetste, sondern auch die am frühesten nachweisbare Veränderung. Nach den Beobachtungen dieser Studie wird jedoch gleichzeitig ein Umbauprozeß sichtbar, der in einer Verdichtung, vor allem aber in einer deutlichen Störung des regelmäßigen Aufbaus des Trabekelgefüges zum Ausdruck kommt. Alle Publikationen führen als häufigen Befund an den MCP-Gelenken den Knorpelaufbrauch an, der sich als Gelenkspaltverschmälerung äußert und häufig asymmetrisch ausgebildet ist (9, 10, 17, 20). Nach Dymock (10) und Hirsch (20) ist dieser Knorpelaufbrauch nur in Gelenken mit zystischen Veränderungen zu finden und hier am schwersten oberhalb der subchondralen Zysten ausgeprägt. Nach anderen Autoren ist eine Gelenkspaltverengung seltener mit Zystenbildungen als mit einer subchondralen Sklerosierung des Metakarpalkopfes vergesellschaftet, wie sie auch Hamilton (17) und Dorfmann (9) beschrieben. Während nach Dorfmann (9) osteophytäre Neubildungen in der Regel gering sind oder fehlen, gibt Hamilton (17) solche Veränderungen als gelegentlichen Befund an. Andere Autoren fanden Osteophyten nur in schwer betroffenen Gelenken (20, 21). Nach Ross (30) kommen Osteophyten bei Hämochromatosearthropathie nur an den MCP- und PIP-Gelenken vor. Nach den Feststellungen der vorliegenden Studie waren gerade an den MCP-Gelenken häufig klei-

nere Randausziehungen als Ausdruck einer beginnenden osteophytären Reaktion zu finden. Auch große grobe Randwulstbildungen waren in den stärker betroffenen Gelenken keine Ausnahme. Die weiter oben beschriebenen zackenartig nach proximal ragenden Knochenauswüchse an der Radialseite der Metakarpalköpfe sind nach Kaiser und Zimmer (22) als Formvariante anzusehen, die durch Verknöcherung der Epiphysenfuge entstehen kann. Bei den hier untersuchten Patienten traten diese Veränderungen jedoch auffällig oft und meist in Kombination mit groben Randwülsten an der ulnaren Seite des Metakarpalköpfchens auf.
Insgesamt waren also in dieser Studie osteophytäre Reaktionen an den MCP-Gelenken als häufiger und typischer Befund festzustellen. Als abgesprengte Randosteophyten sind ferner vermutlich die Ossikel zu erklären (22), die bei drei Patienten im Bereich der MCP-Gelenke und in einem Fall in einem PIP-Gelenk zu erkennen waren. Auf diese Entstehung wies auch die Röntgenaufnahme bei Patient 4 hin, wo eine Fissur den Randosteophyten von der Grundphalanxbasis abzutrennen schien.

Infolge der beschriebenen Prozesse können die betroffenen Gelenke eine gewisse Deformierung aufweisen, die artikulierende Fläche wird unregelmäßig. Erosionen, also Kortikalisunterbrechungen, wurden schon von Hamilton (17) und Jensen (21) beschrieben (vgl. auch Abb. 6). Nach Dymock (10) handelt es sich dabei um das Ergebnis von Kortikaliseinbrüchen infolge zystischer Auflockerungen.
Die bei Hämochromatosepatienten häufig vorliegende Osteoporose war bereits Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. In der vorliegenden Arbeit fiel besonders die diffuse Mineralsalzminderung des Handskeletts bei zwei jüngeren Patientinnen auf (Patientin 16 und 17). Schumacher (32) gibt die Häufigkeit einer generalisierten Osteoporose

der Hände mit sechs Fällen bei 23 untersuchten Patienten an. Dymock (10) untersuchte die Kortikalisdicke an Phalangen und Metakarpalia und stellte fest, daß im Vergleich zu Gesunden die Kortikalisdicke in der Mitte des II. Mittelhandknochens bei Hämochromatosepatienten geringer war, wobei kein Unterschied zwischen Arthropathiepatienten und Patienten ohne Gelenkbeteiligung bestand. Diese Osteoporose ist in der Regel nicht periartikulär betont (10, 17, 20), wenn dies auch in Einzelfällen beschrieben wird (32). Möglicherweise ist die bei Hämochromatosepatienten häufig anzutreffende Gonadeninsuffizienz an der Entstehung dieser diffusen Osteoporose mitbeteiligt.

Obwohl Schumacher (32) zunächst die PIP-Gelenke als bevorzugte Lokalisation der Hämochromatosearthropathie ansah, zeigte sich doch in der Folgezeit eindeutig, daß die MCP-Gelenke wesentlich häufiger und schwerer betroffen sind. Die radiologischen Veränderungen an den PIP-Gelenken stimmen prinzipiell mit denen der MCP-Gelenke überein. In den meisten der oben genannten Veröffentlichungen wird ein schwererer Befall der Fingergelenke der rechten Hand beschrieben. Bei den hier untersuchten Patienten fiel ebenfalls der bevorzugte Befall der MCP-Gelenke der rechten Seite auf, während bei den PIP-Gelenken die linke Hand etwas häufiger betroffen war. Insgesamt waren die MCP-Gelenke beinahe dreimal häufiger befallen als die PIP-Gelenke.

Obwohl die Pathogenese der Hämochromatosearthropathie noch weitgehend unbekannt ist und es ebenso ungeklärt ist, an welchen Gelenkstrukturen (Synovialis, Knorpel- oder Knochengewebe) der schädigende Prozeß primär ansetzt, läßt sich dennoch am Beispiel der an den MCP-Gelenken in verschiedenen Krankheitsstadien erhobenen Befunde der im folgenden dargestellte Ablauf der arthropathischen Veränderungen vermuten: Offensichtlich löst das noch unbekannte schädigende Agens zunächst im mor-

phologisch noch unveränderten Gelenk einen erhöhten Mineralumsatz aus, der sich in diesem Stadium bei zwei Patienten (Patient 5 und 17) szintigraphisch als Aktivitätsanreicherung objektivieren ließ (Abb. 9 a und b). Dieser erhöhte Mineralumsatz ist Ausdruck eines Umstrukturierungsprozesses, mit dem die Funktionseinheit der an der gelenkigen Verbindung beteiligten Gewebe auf den Schädigungsmechanismus reagiert. Im Röntgenbild macht sich dieser Prozeß zuerst in der oben beschriebenen Störung der regelmäßigen Trabekelstruktur bemerkbar, es kommt zu einer lokalisierten Verdichtung bzw. Verminderung des Knochengewebes und damit zum Bild einer unregelmäßigen Sklerosierung mit zystoiden Aufhellungen (Abb. 3). Solche Zystenbildungen und zystoide Auflockerungen sind besonders häufig in den Randbezirken des Knochens (Metakarpalköpfchen) und hier meist subkortikal lokalisiert (Abb. 2). Diese Reaktion könnte ähnlich wie bei Arthrosis deformans, bei der man eine Funktionsminderung des Gelenkknorpels infolge biochemischer Veränderungen in der Synovia und im hyalinen Knorpel annimmt, durch eine Einschränkung der druckverteilenden Funktion des hyalinen Gelenkknorpels durch direkte oder indirekte Schädigungen hervorgerufen werden. Leider liegen noch keine systematischen biochemischen Untersuchungen des Gelenkknorpels bei Hämochromatosepatienten vor, die eine Schädigung z.B. durch eine Änderung der Zusammensetzung der Grundsubstanz wahrscheinlich machen würden.

Ebenfalls als Reaktion auf die veränderten Druckverhältnisse im Bereich der artikulierenden Gelenkflächen, nämlich als Versuch, die Gelenkfläche zu vergrößern, kann die Bildung von Randosteophyten aufgefaßt werden. Röntgenmorphologisch stellt sich dieser Vorgang zunächst als geringe Randbetonung (Abb. 8 a und b) dar, die langsam zu einer Randausziehung heranwächst, bis sich schließlich ein größerer Randwulst ausbildet (Abb. 5). In ex-

tremen Fällen können regelrechte Randwucherungen entstehen, die das Gelenk klinisch sichtbar auftreiben (Abb. 7 a).

Durch die ungleiche Druckverteilung und möglicherweise auch durch unzureichende Ernährung des Gelenkknorpels infolge einer Synovialisschädigung (Eisenablagerungen in den synthetisierenden Synovioblastenzellen!) kommt es zu einem Verlust an Knorpelgewebe. Die Folge dieses Knorpelaufbrauchs ist eine Gelenkspaltverschmälerung, die zuerst in den Randbezirken im Bereich der Osteophyten, später aber auch im zentralen Bereich des Gelenks erkennbar wird (Abb. 7 a). Unter der ungleich auf die Kortikalis einwirkenden Belastung kann diese vor allem im Bereich subkortikal gelegener zystischer Auflockerungen einbrechen. Geschieht dies in einem größeren Areal, so imponiert diese Kortikalisunterbrechung als Usurierung, die im Gegensatz zu den bei rheumatoider Arthritis auftretenden Usuren selten marginal, sondern meist im zentralen Gelenkbereich lokalisiert ist (vgl. Abb. 6). Vermutlich spielt bei der Entstehung dieses Befundes die oft gleichzeitig bestehende Osteoporose eine beschleunigende Rolle.

Bei Patientin 7 wurde szintigraphisch über dem klinisch erst seit kurzer Zeit befallenen MCP-Gelenk IV rechts eine stärkere Aktivitätsanreicherung festgestellt als über den seit langem betroffenen, aber jetzt weniger schmerzhaften MCP-Gelenken II und III beidseits. Röntgenologisch waren alle fünf Gelenke stark verändert, das MCP-Gelenk IV rechts jedoch nicht ganz so ausgeprägt wie die übrigen Grundgelenke (Abb. 7 a und b). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, daß der Umbauprozeß und damit der Mineralsalzumsatz in bereits schwer veränderten Gelenken wieder abnimmt und möglicherweise sogar ein Stillstand erreicht wird, oder daß übereinstimmend mit dem intermittierenden Auftreten der klinischen Symptome der Krankheitsprozeß in Schüben mit zeitweiligem Stillstand des szintigraphisch nachweisbaren Mineralumsatzes abläuft. Verlaufsbeobachtun-

gen mit szintigraphischen und röntgenologischen Kontrollen liegen leider noch nicht vor.

4.6.2 Handwurzel

Allgemein werden zystische Läsionen als die häufigste Veränderung im Handwurzelbereich angegeben (10, 17, 20, 21). Nach den vorliegenden Befunden waren diese überwiegend im Bereich der proximalen Handwurzel und hier besonders oft im Navikulare zu finden. Im Gegensatz zu anderen Autoren (10, 20, 21), die solche Zystenbildungen meist im distalen Radius und in der distalen Ulna beobachteten, war bei den hier untersuchten Patienten diese Lokalisation seltener. Gelenkspaltverschmälerungen im Bereich der Handwurzel werden von fast allen Untersuchern, meist in Verbindung mit schweren zystischen Veränderungen, beschrieben.
Während Dymock (10) eine Sklerose im Handwurzelbereich als ungewöhnlich bezeichnet, werden solche gelenkflächennahe Knochenverdichtungen von Jensen (21) und Hirsch (20) beschrieben, und auch in der vorliegenden Untersuchung wurden Sklerosierungen der Handwurzelknochen festgestellt. Bei zwei Patienten dieser Studie wurde am Navikulare eine Kortikalisunterbrechung, also eine Usur, beobachtet. Solche Erosionen an den Karpalknochen und der distalen Ulna, bei denen es sich wahrscheinlich um Einbrüche oberflächennaher Zysten handelt, werden von Hamilton (17) als gelegentlicher Befund angegeben.

Von Hirsch (20) wird die Beteiligung des Radioulnargelenkes als Rarität bezeichnet, entsprechend wurden nur bei einem der hier untersuchten Patienten oberflächennahe Sklerosezonen und Unregelmäßigkeiten der Gelenkoberfläche festgestellt. Hingegen war das Radiokarpalgelenk häufiger betroffen als dies die Publikation von Hirsch (20) vermuten läßt.

Der Diskus radioulnaris wird nach den Menisci als zweithäufigste Lokalisation der Chondrocalcinose bei i. H. angegeben (20, 21, 30). Bei Hamilton (17) zeigten sieben von 16, bei Dymock (10) ebenfalls fast die Hälfte der Patienten eine Kalzifikation dieses Faserknorpels. Wie bereits erwähnt, konnte bei der Röntgenuntersuchung der Handwurzel in dieser Studie nur bei drei von 22 Arthropathiepatienten eine Verkalkung festgestellt werden, wie auch insgesamt eine röntgenologisch nachweisbare Chondrocalcinose bei der hier beschriebenen Patientengruppe wesentlich seltener vorlag als von Dymock (10) oder Jensen (21) angegeben, in dessen Untersuchung sogar zwei Drittel aller Patienten betroffen waren. Dagegen wurden bei zwei Patienten mit Calcinose des Diskus radioulnaris auch im Bereich des hyalinen Knorpelgewebes zwischen den Handwurzelknochen Kalkablagerungen festgestellt. Hyaline Knorpelverkalkungen im Handwurzelbereich werden von anderen Autoren nicht erwähnt.

Bei einem Patienten (Patient 12) wurde nahe dem Trapezium eine Weichteilverkalkung beobachtet, ohne daß eine Knorpelverkalkung vorlag. Möglicherweise könnte bei diesem Patienten die anamnestisch angegebene akute Polyarthritis mehrerer großer Gelenke als Pseudogichtarthritis erklärt werden. Nach Dorfmann (9) sind allerdings paraartikuläre Verkalkungen nicht für die Hämochromatosearthropathie spezifisch, da sie ebenso häufig bei Gesunden vorkommen.

4.6.3 Kniegelenke

Nach den Beobachtungen dieser Studie sind von den großen Körpergelenken in erster Linie die Kniegelenke betroffen. Radiologisch äußert sich dieser Befall einerseits in Gelenkveränderungen, die von degenerativen Prozessen nicht

zu unterscheiden sind, außerdem aber in einem Teil der Fälle in der typischeren Chondrocalcinose. Im einzelnen wurden in den hier untersuchten Kniegelenken Zystenbildungen vor allem im Bereich von osteophytären Randwülsten oder in arthrotisch veränderten Interkondylenhöckern beobachtet, die von anderen Autoren nicht oder nur sehr selten festgestellt wurden (10, 20, 21). Eine Verdichtung der Knochenstruktur, die in dieser Lokalisation nach Dymock (10) und Hirsch (20) ebenfalls unüblich ist, wurde nicht selten besonders im Bereich des Patellargelenks abgebildet. Die häufig anzutreffende Gelenkspaltverschmälerung war meist medial betont. Während nach Ross (30) Randosteophyten nur in den Fingergelenken nachzuweisen sind, konnten diese in den Untersuchungen von Dymock (10) und Jensen (21) ebenso wie bei den Patienten dieser Studie auch im Kniegelenk dargestellt werden. Auf die in dieser Arbeit häufigen Veränderungen der Femoropatellargelenke wird nur in der Studie von Hamilton (17) hingewiesen, allerdings kann diesen Erscheinungen auch keine differentialdiagnostische Bedeutung zukommen, da sie von degenerativen Veränderungen anderer Genese kaum zu unterscheiden sind.
Dagegen ist die Chondrocalcinose, die nach den meisten Autoren (2, 10, 17) am häufigsten im Kniegelenk lokalisiert ist, ein wesentliches diagnostisches Kriterium. Nach Atkins (2) fand Mariakakis bei nur 0,6 % von 1834 über 35 Jahre alten Personen eine Chondrocalcinose im Kniegelenk. Bei älteren Menschen soll die Inzidenz allerdings bis zu 7 % betragen.

Bei Hamilton (17) war eine Verkalkung der Menisci bei 11 von 32 Hämochromatosepatienten nachzuweisen. Die von Dymock (10) beschriebene hohe Frequenz wurde bereits erwähnt.
Wie oben diskutiert, war zwar die Häufigkeit der Chondrocalcinose in der vorliegenden Untersuchung im Vergleich zu

anderen Veröffentlichungen auffallend gering, dies mindert jedoch nicht ihre diagnostische Bedeutung für den Einzelfall. So war beispielsweise bei Patient 2 die Chondrocalcinose der Kniegelenke lange vor der Diagnose der i. H. bekannt und hätte zu einem wesentlich früheren Erkennen der Grunderkrankung führen können.

Die meisten Autoren beschreiben diese Kalkablagerungen als lineare und unterbrochene Verdichtungslinien, die parallel zur Kortikalis verlaufen oder im Faserknorpel der Menisci verteilt sind, oder aber als diffuse Verschattung. Nach Dorfmann (9) manifestieren sich diffuse Formen klinisch ausgeprägter. Nach Atkins (2) spricht der Befall des hyalinen Gelenkknorpels eher für eine Chondrocalcinose im Rahmen einer Hämochromatosearthropathie, während eine Kalzifikation des Faserknorpels sowohl bei i. H. als auch bei der idiopathischen Chondrocalcinose anzutreffen ist. Allerdings war in der Patientengruppe von Dymock (10) der Faserknorpel der Menisci doppelt so häufig wie der hyaline Knorpel des Kniegelenks verkalkt.
Periartikuläre Verkalkungen, über deren diagnostische Wertigkeit bereits oben diskutiert wurde, fielen bei einigen Patienten dieser Studie auf, außerdem auch bei einem Bruder eines Patienten, bei dem inzwischen aufgrund der in der gleichzeitig durchgeführten Familienuntersuchung (14) erhobenen Befunde die Diagnose einer i. H. gesichert werden konnte.
Als Besonderheit soll ferner noch die hyaline Knorpelverkalkung im Tibiofibulargelenk bei Patient 20 erwähnt werden, eine Lokalisation, die von anderen Autoren nicht beschrieben wird.

4.6.4 Weitere Lokalisationen der Hämochromatose-arthropathie

Der im Vergleich zu den Angaben in der Literatur wesentlich seltenere und leichtere Befall des Hüftgelenks bei den Patienten dieser Untersuchung wurde bereits auf Seite 108 diskutiert. Wie ebenfalls oben schon ausgeführt wurde, sind die arthropathischen Veränderungen im Hüftgelenk kaum von rein degenerativen Prozessen zu unterscheiden (20): Subkortikale Zysten und eine Gelenkspaltverschmälerung sind nach Dymock (10), Hamilton (17) und Jensen (21) häufig zu finden. Dagegen wird eine Sklerosierung im Hüftgelenksbereich, wie sie bei einigen Patienten dieser Studie gefunden wurde und auch von Hamilton (17) angegeben wird, von Dymock (10) und Jensen (21) als ungewöhnlich bezeichnet. Osteophytäre Randausziehungen, die bei mehreren der hier untersuchten Patienten und auch in der Patientengruppe von Jensen (21) vorlagen, wurden von Hamilton (17) nicht beobachtet.
Charakteristischer für i. H. erscheint die Chondrocalcinose, die im Hüftgelenk allerdings wesentlich seltener als im Knie- oder Handgelenk auftritt. Neben Kalkablagerungen im hyalinen Gelenkknorpel kann es auch zur Verkalkung des Labrum acetabuli kommen, so daß die Gelenkpfanne vertieft erscheint (10, 17).
Eine weitere typische, wenn auch seltene Lokalisation der Chondrocalcinose bei i. H. ist die Symphysis pubis. Sie ist nach den Literaturangaben beinahe ebenso häufig wie die Calcinose im Hüftgelenk (10, 17). In der vorliegenden Studie konnten Verkalkungen in diesen beiden Regionen nicht beobachtet werden. Differentialdiagnostisch ist es von Interesse, daß die Chondrocalcinose der Symphyse nach Atkins (2) eher für i. H. spricht als für eine idiopathische Chondrocalcinose.

Obwohl in zahlreichen Fallveröffentlichungen eine Arthropathie des Schultergelenks beschrieben wird (15, 20, 39), ist der Befall dieses Gelenks in großen Studien selten. So waren bei Dymock (10) nur acht von 108 untersuchten Schultergelenken betroffen. Der Befall des Ellbogengelenks wird in der Literatur kaum beschrieben. Dymock (10) und Jensen (21) beobachteten in beiden Gelenken kleinere Zysten mit sklerosiertem Randsaum und eine Verschmälerung des Gelenkspalts, außerdem eine Verdichtung des subchondralen Knochens und Unregelmäßigkeiten der Gelenkoberfläche. Hirsch (20) und Twersky (39) berichten ferner über die Bildung von Randzacken am kaudalen Umfang des Humeruskopfes. In der vorliegenden Studie wiesen nur zwei Schultergelenke eine leichte Sklerosierung und kleinere Zysten auf. Im Ellbogengelenk konnten entgegen den Beschreibungen in den genannten Publikationen nur kleinere Randzakkenbildungen am Radiusköpfchen und am Processus coronoideus festgestellt werden.
Kalkablagerungen im hyalinen Gelenkknorpel der Schulter und im Ellbogengelenk, die von mehreren Autoren (2, 10, 20) beschrieben werden, wurden in den hier untersuchten Gelenken nicht beobachtet.

Eine Chondrocalcinose im Bereich der Lendenwirbelsäule fand Bywaters (5) bei sieben von 47 Hämochromatosepatienten. Im Vergleich dazu wurden bei sechs von 100 gesunden Kontrollpersonen geringe randständige Kalkablagerungen im Zwischenwirbelraum entdeckt. Die Kalkdepots lagen bei den Hämochromatosepatienten sowohl peripher im Anulus fibrosus als auch zentral im Nukleus pulposus. Sie verursachten bei keinem dieser Patienten Beschwerden, jedoch lag bei allen eine Arthropathie und/oder eine Chondrocalcinose in anderen Gelenken vor. Auch im Ligamentum flavum stellte Bywaters (5) Kalkablagerungen fest. Hamilton (17) fand außerdem bei einigen Patienten eine Calcinose der Längsbänder im Lendenwirbelsäulenbereich. Nach Dymock (10) sind

diese Kalkablagerungen jedoch eher im lateralen Anteil des Anulus fibrosus als in den Längsbändern lokalisiert.

Ober eine Beteiligung der Sprunggelenke und der Gelenke des Fußes gibt es in der Literatur kaum Berichte. Die eigenen Beobachtungen an einzelnen Fällen wurden oben dargestellt. Nach Dymock (10) war es nicht möglich, die Signifikanz der milden radiologischen Veränderungen zu beweisen. Gelegentlich treten Kalzifikationen in der Achillessehne und in der Plantarfaszie auf. Hamilton (17) fand außerdem in zwei Fällen Kalkablagerungen in Metatarsophalangealgelenken.

4.7 Histologische Untersuchungsergebnisse

Da eigene histologische Untersuchungen nicht vorgenommen wurden, sollen an dieser Stelle die bisher von anderen Autoren veröffentlichten Untersuchungsergebnisse erörtert werden.

Obwohl, wie einleitend berichtet, schon 1935 von Sheldon (34) Eisenablagerungen in der Synovialis beschrieben wurden, fanden diese erst seit 1964 zunehmend wissenschaftliches Interesse, als Schumacher eine eigenständige Arthropathie bei i. H. vermutete. Schumacher fand damals bei jeweils zwei Hämochromatosepatienten mit und ohne Arthropathie Hämosiderinablagerungen in der oberflächlichen Synovioblastenschicht (32). Dies wurde in der Folgezeit durch zahlreiche mikroskopische Untersuchungen bestätigt (9, 23, 33, 40). In einer größeren Studie (33) konnte Schumacher 1972 durch elektronenmikroskopische Untersuchungen der Synovialis zeigen, daß Eisen, möglicherweise in Form von Hämosiderin, vorwiegend in den synthetisierenden Typ B Zellen abgelagert war. Diese Zellen sind reich

an rauhem endoplasmatischem Retikulum, das gelegentlich erweitert war und granuläres oder fibrilläres Material enthielt. Die Eisenablagerungen waren nicht im endoplasmatischen Retikulum, sondern im Cytoplasma lokalisiert und konnten diffus verteilt, in Form von Aggregaten oder auch membrangebunden vorliegen. Es scheint erwähnenswert, daß bei zwei Patienten mit abgeschlossener Aderlaßtherapie nur noch membrangebundenes Eisen vorhanden war. Typ A Zellen, ein vorwiegend phagozytierender Zelltyp, enthielten hingegen weniger und seltener Eisen. Einschränkend muß jedoch festgestellt werden, daß auch bei anderen Gelenkerkrankungen, z.B. der rheumatoiden Arthritis, geringe Mengen von Eisen in Typ B Zellen der Synovialis zu finden sind und somit die Eisenablagerung in diesen Zellen nicht für i. H. spezifisch ist.

In seiner elektronenmikroskopischen Untersuchung (33) beobachtete Schumacher übereinstimmend mit anderen Untersuchern (23, 40) eine Proliferationstendenz der oberflächlichen Synovialiszellen. Er konnte zeigen, daß sowohl Typ B Zellen als auch Intermediär- und Typ A Zellen eine solche Proliferationsneigung aufweisen (33). Ober eine Hyperplasie der Synovioblastenzellen berichtet auch Atkins (2) bei einigen Fällen von idiopathischer Chondrocalcinose. Während makroskopisch bei Autopsien keine Villusbildung erkennbar war, wurde sie histologisch von Walker (40) und Schumacher (33) nachgewiesen. Bei zwei Patienten von Walker (40) war die Synovialis von Entzündungszellen durchsetzt, die für einen chronisch entzündlichen Prozeß sprachen. Auch Schumacher (33) sah in zwei Fällen einige Lymphozyten in der Synovialis ausgebreitet. Dieser Befund bleibt jedoch auf Einzelfälle beschränkt und wird von anderen Untersuchern (9) bestritten.

Ebenso wie Schumacher (33) im histologischen Bild der Synovialis keinen Unterschied zwischen Arthropathie- und

Nichtarthropathiepatienten erkennen konnte, stellte auch Walker (40) keine Korrelation zwischen den beobachteten histologischen Veränderungen und den röntgenologischen Befunden bei Arthropathiepatienten fest. Schumacher zeigte übereinstimmend mit anderen Autoren (23, 40), daß trotz intensiver Aderlaßtherapie Eisenablagerungen in der Synovialis nachweisbar blieben (32), die, wie er später elektronenmikroskopisch nachwies, vorwiegend membrangebunden waren (33). Allerdings zeigten nach Walker (40) nur noch vier von 18 Patienten mit abgeschlossener Aderlaßtherapie Eisendepots in der Synovialis, während dies bei sieben von neun unbehandelten Patienten der Fall war. Walker schränkt dieses Ergebnis jedoch ein, da er autoptisch eine unregelmäßige fokale Verteilung der Siderose in der Synovialis fand, so daß die Wertigkeit von bioptischen Untersuchungen vermindert schien. Trotzdem wird in der genannten Studie (40) eine gewisse Korrelation zwischen der Menge der Eisenablagerungen in der Synovialis und dem Gesamtkörpereisen erkennbar. Walker berichtet außerdem auch über eine Beziehung des Eisengehaltes der Synovialis zum mikroskopischen Siderosegrad des Leberparenchyms.

Über ausgeprägte Eisenablagerungen in den tieferen Synovialisschichten wird nur von Gordon (15) berichtet, und zwar bei Patienten, bei denen sehr wahrscheinlich gleichzeitig eine rheumatoide Arthritis vorlag. Ansonsten sind Hämosiderindepots in den tieferen Schichten nur in geringem Ausmaß in makrophagenartigen Synovialiszellen zu finden. Schumacher (33) stellte ferner auch in einigen Fibrozyten und Perizyten Eisenablagerungen fest.
Nur in einem Fall von Kra (23) wurden hämosiderinhaltige Zellen, bei denen es sich vermutlich um Synovioblasten handelte, auch in der Synovialflüssigkeit dargestellt.

Die Untersuchungsergebnisse über den Eisengehalt des Knorpelgewebes weichen voneinander ab. Sheldon (34) wies schon

im Jahre 1935 Hämosiderin im Gelenkknorpel von Hämochromatosepatienten nach, und auch Walker (40) und Dorfmann (9) berichten über Publikationen, in denen dieser Befund erhoben wurde. Gordon (15) konnte bei einem Patienten Hämosideringranula in Chondrozyten darstellen. Dagegen konnten Atkins (2), Bywaters (5), Schumacher (32) und Walker (40) bei ihren histologischen Untersuchungen kein Eisen im Knorpelgewebe nachweisen. Ebenfalls noch ungeklärt ist die Bedeutung von Kristallablagerungen im Gelenkbereich. Walker (40) und Atkins (2) fanden in der Synovialis keinerlei Kristallablagerungen vor, dagegen konnte sie Hamilton (17) in der Kapsel eines Schultergelenks eines Patienten mit Chondrocalcinose nachweisen.
Hirsch (20) berichtet über fünf Fälle von intrasynovialer Kristalldeposition, die Webb publizierte. Schumacher (33) gelang es, diese Ablagerungen bei zwei seiner Patienten in den oberflächlichen Synovioblastenzellen und einer oberflächlichen amorphen Matrix zu lokalisieren. Diese Kristalle wurden als Calzium-Pyrophosphat identifiziert. Elektronenmikroskopisch sah Schumacher keine Anzeichen für Eisendepots in der Nähe solcher Kristalle. Atkins (2) wies bei Patienten mit idiopathischer Chondrocalcinose während eines akuten Arthritisanfalls Calzium-Pyrophosphatkristalle nach, in zwei Fällen waren diese Kristalle sogar von polymorphkernigen Leukozyten umgeben. Auch bei Hämochromatosepatienten gelang es wiederholt, im akuten Arthritisschub Calziumpyrophosphat-Kristalle im Gelenkpunktat darzustellen (2, 15, 17, u.a.). Dies läßt vermuten, daß die histomorphologischen Vorgänge beim akuten Arthritisanfall bei i. H. denen beim Pseudogichtsyndrom ähnlich sein könnten, zumal nach Jensen (21) derartige Kristalle in der Synovialflüssigkeit auch in Gelenken auftreten, die röntgenologisch keine Zeichen einer Chondrocalcinose aufweisen.

Walker (40) beobachtete bei Autopsien von Hämochromatose-

patienten Einlagerungen von weißem kristallinem Material in den Menisci und im hyalinen Gelenkknorpel. Dabei lagen die Kristallablagerungen in demjenigen Anteil des Gelenkknorpels, der von einer Arrodierung betroffen war. Diese Calciumpyrophosphatkristallablagerungen richten sich nach dem Verlauf der Kollagenfasern im Gelenkknorpel aus. Sie betreffen zunächst die oberste Knorpelschicht, von wo aus sie sich in die Tiefe ausdehnen. Entsprechend stellten sie sich in den oben beschriebenen Röntgenbefunden als kalkdichte, parallel zur Kortikalis verlaufende Linie dar.

Bywaters (5) untersuchte die Kristalldeposition speziell in den Disci intervertebrales. Er beobachtete Calciumpyrophosphatkristalle in nicht veränderten Disci vor allem peripher. In destruierten Zwischenwirbelscheiben waren die Kristalle entlang den Rändern von Spaltbildungen abgelagert. Morphologisch unterschieden sich diese Spalt- und Höhlenbildungen, abgesehen von den Kalkdepots, nicht von denen bei degenerativen Prozessen.

Ob diese Kristallablagerungen vor den arthropathischen Veränderungen am Knorpelgewebe auftreten und wie sich beide Prozesse gegenseitig beeinflussen, ist noch ungeklärt.

4.8 Ätiologische Oberlegungen

Nach wie vor gibt es keine gesicherte Theorie über die Pathogenese der Arthropathie und der Chondrocalcinose bei i. H. Im folgenden sollen experimentelle Beobachtungen, histochemische Befunde und die Hypothesen verschiedener Autoren zur Entstehung der Hämochromatosearthropathie zusammenfassend dargestellt werden.

Bisher ist es noch ungeklärt, ob das Speichereisen, wie es zunächst als wahrscheinlich erscheint, eine kausale Rolle bei der Entstehung der Knorpel- und Knochenveränderungen spielt. Zahlreiche Autoren beobachteten, daß sich eine Arthropathie bei i. H. erst im Verlauf oder nach Abschluß einer Aderlaßtherapie, also während oder nach Entfernung dieses möglicherweise schädigenden Agens entwikkelte (10). Zum Teil konnte bei diesen Patienten auch nach abgeschlossener Aderlaßtherapie noch eine Siderose der Synovialis nachgewiesen werden, ebenso ließen sich die Gelenkbeschwerden durch diese Reduzierung des Gesamtkörpereisens nicht bessern. Hamilton (17) erklärt dies dadurch, daß ein einmal in Gang gesetzter Umbauprozeß im Gelenk nicht mehr reversibel ist. Auch daß das histologische Bild der Synovialis bei Hämochromatosepatienten mit und ohne Arthropathie keine Unterschiede aufweist, macht deutlich, daß sich die Gelenkveränderungen unabhängig von den histomorphologisch nachweisbaren Eisenablagerungen entwickeln. Außerdem wurden auch bei anderen Gelenkerkrankungen Hämosiderindepots im Gelenkbereich in ähnlicher Lokalisation wie bei Hämochromatosepatienten nachgewiesen (15, 33), so finden sich beispielsweise bei der rheumatoiden Arthritis Eisenablagerungen in oberflächlichen Synovioblasten, wenn auch in wesentlich geringerem Maße als in den Phagozyten tieferer Schichten.

Es stellt sich somit die Frage, ob das Eisen, das bei Hämochromatosepatienten in erhöhter Konzentration auf die Zellstrukturen und die intrazellulären Stoffwechselvorgänge einwirkt, kausal für die Entstehung der Arthropathie und der Chondrocalcinose verantwortlich ist, oder ob die Gelenkveränderungen von einem andersartigen molekularen Defekt verursacht werden, der metabolischen Charakter haben könnte und auch bei der Leberzellschädigung bei i. H. diskutiert wird (28).

Ein gewichtiges Argument für eine ursächliche Rolle des gespeicherten Eisens stellt das Auftreten von Arthropathien bei sekundären Hämosiderosen dar. So schildert Dymock (10) einen Fall, bei dem, ähnlich wie bei der Hämochromatosearthropathie, neben anderen Gelenken vor allem die MCP-Gelenke II und III betroffen waren. Über den Befall ausschließlich großer Gelenke bei einer Patientin mit einer ausgeprägten Transfusionssiderose berichtet Abbott (1). Daß bei sekundären Siderosen eine Arthropathie seltener beobachtet wird (32), könnte erstens an der im Vergleich zur i. H. geringeren Eisenaufnahme und Speicherung liegen, zweitens auch am meist späteren Beginn der Eisenspeicherung, der bei Hämochromatosepatienten wegen des ererbten Defekts schon in der Kindheit anzusetzen sein dürfte.
Daß Eisen prinzipiell einen schädigenden Einfluß auf Knochen- und Knorpelgewebe haben kann, beweist nach Schumacher (32) die Kashin-Beck Krankheit, bei der es durch den hohen Eisengehalt des Trinkwassers zur Eisenüberladung kommt. Die Krankheit manifestiert sich bei Jugendlichen im Alter von zehn bis 18 Jahren in einer Verkürzung der langen Röhrenknochen und in Gelenkdeformitäten. Auch hier fällt wieder der Befall der Fingergrund- und Mittelgelenke besonders auf. Akute Exazerbationen der Beschwerden wurden bei einer Zunahme des Eisengehalts des Trinkwassers in Frühjahr und Herbst beobachtet. Die chronische Leberschädigung kann zur Fibrosierung des Organs führen. Bei den Gelenkveränderungen werden sowohl Synovialisproliferationen als auch Ulzerationen der Gelenkfläche beschrieben. Experimentell gelang die Erzeugung solcher Ulzerationen bei Kaninchen durch Fütterung großer Eisenmengen (32).
Die oben genannten Gelenkveränderungen bei sekundären Siderosen machen eine ätiologische Bedeutung des Eisens sehr wahrscheinlich. Daß die hohe Eisenkonzentration jedoch nicht der einzige pathogenetische Faktor sein kann,

wird allein schon dadurch deutlich, daß bei weitem nicht alle Hämochromatosepatienten auch an einer Arthropathie und/oder Chondrocalcinose erkranken. Der oben ausführlich erläuterte Befund, daß Arthropathiepatienten im Durchschnitt älter sind als Hämochromatosepatienten ohne Gelenkbeteiligung und daß Patienten mit späterem Auftreten der Symptomatik der Grunderkrankung häufiger an einer Arthropathie erkranken als Patienten mit frühem Krankheitsbeginn, zeigt, daß auch andere Faktoren von pathogenetischer Bedeutung sein müssen.
Es gelang bisher allerdings nicht, das Auftreten und die Schwere der Arthropathie mit anderen Symptomen oder Befunden wie z.B. dem Diabetes mellitus oder dem Schweregrad der Grunderkrankung in Beziehung zu setzen.

Es läßt sich also zusammenfassend feststellen, daß das im Körper gespeicherte Eisen sehr wahrscheinlich an der Pathogenese der Arthropathie mitbeteiligt ist, jedoch mit Sicherheit auch andere, noch unbekannte Faktoren eine wesentliche Rolle spielen. Inwieweit der der i. H. zugrundeliegende metabolische Defekt (28) die Gelenkveränderungen mitverursacht, bleibt wie dieser selbst vorerst ungeklärt. Ober die biochemischen Vorgänge, die zu diesen morphologischen Veränderungen führen, gibt es zur Zeit nur hypothetische Vorstellungen. Nach Schumacher (33) könnten Eisenionen mit den von Typ B Zellen der Synovialis synthetisierten Proteinen reagieren, was in vitro nachgewiesen wurde. Auch eine experimentell erzeugte Erhöhung der Aktivität von Lysosomenenzymen infolge einer Funktionsbeeinträchtigung der Lysosomenmembranen durch Eisenionen käme in Betracht (33). Die hohe Frequenz von Chondrocalcinosen bei Patienten mit Hämochromatosearthropathie führte zu der Annahme, diese könnte ursächlich an der Entstehung der Arthropathie beteiligt sein. Daß bei vielen Arthropathiepatienten eine röntgenologisch darstellbare Chondrocalcinose fehlt (in der vorliegenden Stu-

die war dies sogar beim überwiegenden Teil der untersuchten Patienten der Fall), würde dem nicht widersprechen, da auch ohne radiologisch darstellbare Chondrocalcinose während akuter Arthritisschübe Calciumpyrophosphat-Kristalle im Gelenkpunktat nachgewiesen werden können (2, 15, 17). Atkins (2) schloß daraus, daß eine Calcinose unabhängig von ihrer röntgenologischen Nachweisbarkeit zu einer Gelenksymptomatik und möglicherweise auch zu Gelenkveränderungen führen kann. Der gleiche Untersucher (2) stellte außerdem eine signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der Knorpelverkalkung und dem Schweregrad der "Arthritis" bei i. H. fest. Allerdings sprechen gegen eine Entstehung der Arthropathie über den Umweg der Chondrocalcinose die Unterschiede, die zwischen den Gelenkveränderungen bei idiopathischer Chondrocalcinose und bei i. H. bestehen (2).

Die bekannteste Theorie darüber, wie eine Eisenüberladung des Organismus zu einer Chondrocalcinose führen könnte, stützt sich auf einen experimentellen Befund von McCarty (25), der feststellte, daß Eisenionen in der Lage sind, in vitro menschliche Erythrozyten-Pyrophosphatase zu hemmen. Hierdurch könnte die Spaltung von Pyrophosphat zu löslichem Orthophosphat unterdrückt werden und die Zunahme der Calciumpyrophosphatkonzentration würde zum Auskristallisieren dieser Substanz führen. Dabei bleibt allerdings ungeklärt, warum diese Kristalle bevorzugt im bradytrophen Knorpelgewebe ausfallen und warum dies nicht auch bei anderen Erkrankungen mit Eisenüberladung der Fall ist (15, 33). Auch konnte bisher im Tierversuch durch überhöhte Eisenzufuhr noch keine Chondrocalcinose erzeugt werden (33).
Nach Atkins (2) könnte eine Verminderung des Chondroitinsulfates, das physiologischerweise die Diffusion von Calciumionen hemmt und somit auch die Calcifikation unterdrückt, im Knorpelgewebe für die pathologische Kristallab-

lagerung verantwortlich sein. Da nach Schumacher (33) in vitro die Reaktion von Eisenionen mit Mucopolysacchariden nachgewiesen ist, wäre eine Reaktion mit Chondroitinsulfat und damit die Inaktivierung dieser Substanz vorstellbar. Nach Dorfmann (9) können Eisenionen Makromoleküle depolymerisieren und so insbesondere aus Chondroitinsulfat Bruchstücke entstehen lassen, die an ihrer Sulfatgruppe Calciumionen binden.

Atkins (2) versuchte auch die Pathogenese der Osteoporose bei i. H. zu erklären. Geringe Konzentrationen an Calcium-Pyrophosphat hemmen die Transformation von amorphem Calciumphosphat in die kristalline Form. Durch eine Hemmung der Pyrophosphatase könnte die Konzentration an Calciumpyrophosphat am Ort der Mineralisation zunehmen und so die Calcifikation des Knochens unterdrücken. Da für die Calcifikation der Osteoidmatrix des Knochens der hohe Gehalt des Kollagens an Hydroxyprolin und Hydroxylysin erforderlich ist, ist die mangelnde Mineralisierung möglicherweise auch auf einen Mangel an der für die Hydroxylierung der Aminosäuren Lysin und Prolin erforderlichen reduzierten Ascorbinsäure zurückzuführen. Da das Speichereisen ein immenses Oxidationspotential besitzt, wäre dieser Mangel an reduzierter Ascorbinsäure durchaus vorstellbar. Andererseits wird die Osteoporose sicherlich auch durch den häufig vorliegenden Hypogonadismus mitbedingt (9).

4.9 Differentialdiagnose

Die häufige Verkennung der Hämochromatosearthropathie als atypische rheumatoide Arthritis wurde bereits oben angesprochen. Dies erscheint wegen der relativen Seltenheit und der Unbekanntheit der Hämochromatosearthropathie und des ähnlichen, wenn auch meist milderen klinischen Bildes

verständlich. So wurde auch bei einigen Patienten dieser Studie jahrelang ein solcher atypischer Verlauf einer rheumatoiden Arthritis angenommen. Bei anderen Patienten wurde im Rahmen der rheumatologischen Diagnostik eine Bestimmung des Serumeisenspiegels durchgeführt, die wegen des unerwarteten Ergebnisses zur Diagnose der Grunderkrankung führte. Daß das klinische Bild der beiden Gelenkerkrankungen völlig identisch sein kann, ergibt sich aus den obigen Fallbeschreibungen. Der insgesamt mildere Verlauf der Hämochromatosearthropathie, die gerade an den Fingergelenken praktisch nie zu schweren Deformierungen oder gar zur völligen Bewegungseinschränkung führt, bietet allenfalls in fortgeschrittenen Fällen eine Abgrenzungsmöglichkeit. Wie Ross (30) angibt, kann die Rheumaserologie zwar gelegentlich die Differenzierung erleichtern, jedoch schließt bekanntlich das Fehlen des Rheumafaktors eine rheumatoide Arthritis ebensowenig aus, wie sein Vorhandensein die Diagnose sichert. Wie oben berichtet, waren beispielsweise bei Patient 2 der vorliegenden Studie trotz des Fehlens entzündlicher Gelenkveränderungen der Latex-Tropfen-Test und der Waaler-Rose-Titer hochgradig pathologisch. Lediglich bei Patient 22, der einen Waaler-Rose-Titer von 1 : 128 aufwies, könnte auch das Röntgenbild der Hände auf eine entzündliche Gelenkerkrankung hinweisen. So könnte hier der Waaler-Rose-Titer für eine Koinzidenz einer i. H. mit einer rheumatoiden Arthritis sprechen. In der Literatur wird gelegentlich über Hämochromatosepatienten mit und ohne Arthropathie berichtet, die eine positive Rheumaserologie aufweisen, die jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit auf die schwere Lebererkrankung zurückzuführen ist (9, 17, 20). Somit kann die Rheumaserologie nur in Einzelfällen einen diagnostischen Anhalt bieten, ohne für die eine oder andere Erkrankung beweisend zu sein.

Während die Osteoporose bei der rheumatoiden Arthritis

periartikulär betont ist, liegt bei der Hämochromatose-arthropathie häufig eine gleichmäßige generalisierte Osteoporose vor (17, 20, 32). Marginale Erosionen, wie sie für das entzündliche Geschehen der rheumatoiden Arthritis charakteristisch sind, sind für die Hämochromatosearthropathie nicht typisch. Allerdings werden auch hier, besonders an den MCP-Gelenken, Kortikalisunterbrechungen beobachtet, die entzündlichen Erosionen ähneln können, jedoch meist im zentralen Gelenkbereich lokalisiert sind und durch nicht-entzündliche Vorgänge entstehen (s. o.) (10, 17). Typische Ulnardeviationen kommen bei der Hämochromatosearthropathie nicht vor, ebenso wurden bisher keine Ankylosen beobachtet (10, 17, 20, 32). Nach Ross (30) bietet der seltene Befall der Radiokarpalgelenke und des Processus styloideus ulnae einen differentialdiagnostischen Anhalt. Hamilton (17) beobachtete einen solchen Befall jedoch bei einigen seiner Patienten und auch in der vorliegenden Studie fielen derartige Veränderungen auf. Bereits Schumacher (32) sah das Fehlen von subkutanen Knötchen und vasomotorischen Erscheinungen als Unterscheidungsmerkmal an. Dies wurde ebenso wie das Fehlen von Insertionstendinitiden von anderen Autoren bestätigt (20). Demgegenüber publizierte Bensen (3) einen Fall von gesicherter Hämochromatosearthropathie mit subkutanem Knoten, Bursitis und Tenosynovitis. Histologisch wurde der subkutane Knoten als Granulom mit Lymphozyten und Histiozyten, fibrinoider Nekrose und massiven Eisenablagerungen identifiziert.

Die entzündliche Reaktion der Synovialis und damit die periartikuläre Weichteilschwellung erreicht nur selten ein Ausmaß, wie es für die rheumatoide Arthritis charakteristisch ist. Histologisch finden sich in der Synovialis, wie oben berichtet, kaum Anzeichen chronisch entzündlicher Vorgänge, auch ist eine Proliferationstendenz der Synovialis nicht nachzuweisen. Allerdings kann der Eisen-

gehalt der Synovialis bei rheumatoider Arthritis ähnliche Ausmaße annehmen wie bei i. H. Die Eisenfärbung zeigt jedoch, daß die Eisenablagerung bei der rheumatoiden Arthritis im Gegensatz zur i. H. überwiegend in den Makrophagen tieferer Gewebsschichten und perivaskulär vor allem in der Nähe proliferierter Synovialzellen erfolgt (33).

Beim Befall großer Gelenke, vor allem der Knie- und Hüftgelenke, kann die Abgrenzung gegenüber der Arthrosis deformans große Schwierigkeiten bereiten. Nach Hirsch (20) und Ross (30) sind bei der Hämochromatosearthropathie zwar Osteophytenbildungen weniger stark ausgeprägt und Knorpelverkalkungen wesentlich häufiger, aber im Einzelfall kann eine sichere Unterscheidung unmöglich sein.

An den Händen erlaubt vor allem die Verteilung der betroffenen Gelenke eine Differenzierung. Während bei der Fingerpolyarthrose die MCP-Gelenke ausgenommen sind, steht der Befall dieser Gelenke im Vordergrund der Hämochromatosearthropathie.

Gegenüber der Psoriasisarthropathie wird die differentialdiagnostische Abgrenzung in der Regel keine Schwierigkeiten bereiten, da hier im allgemeinen typische Hauterscheinungen und Nagelveränderungen zu erwarten sind. In Fällen, bei denen die Arthropathie den Hautveränderungen vorausgeht, kann der ausgeprägte Befall der DIP-Gelenke diagnostisch hilfreich sein. Auch schwere Knochenzerstörungen wie bei der Arthritis mutilans kommen bei der Hämochromatosearthropathie nicht vor (30).

Der akute Gichtanfall ist aufgrund seiner Lokalisation und der klinischen Kennzeichen meist von arthritischen Erscheinungen der Hämochromatosearthropathie zu unterscheiden. Allenfalls monarthritische Schübe im Sinne eines Pseudogichtanfalls bei i. H. können ein ähnliches Bild bieten,

der Serumharnsäurespiegel liegt dabei im Normbereich. Beim chronischen Verlauf der Gicht ermöglichen zudem der Röntgenbefund und Gichttophi eine Abklärung.

Eine generalisierte Chondrocalcinose in mehr als zwei Gruppen von Gelenken kommt nur bei i. H. und bei der idiopathischen Chondrocalcinose vor. Damit stellt die idiopathische Chondrocalcinose die wichtigste Differentialdiagnose der Calcinose bei i. H. dar. Zwar fand Ross (30) bei Patienten mit idiopathischer Chondrocalcinose keine röntgenologischen Hinweise für eine Arthropathie, dies wurde jedoch durch die umfangreichen Beobachtungen von Atkins (2) widerlegt, der bei seinen Patienten überwiegend osteoarthritische, aber auch erosive Veränderungen nachwies. Das Verteilungsmuster der Kalkablagerungen betreffend stellte Atkins (2) bei i. H. eine vermehrte Tendenz zur Verkalkung des hyalinen Gelenkknorpels und zur Calcinose der Symphyse fest. Nach Bywaters (5) ist für die idiopathische Chondrocalcinose die Einbeziehung der Halswirbelsäule und eine stärkere Verkalkung der Lendenwirbelsäule typisch.

Ausgeprägte Diskusverkalkungen kommen ferner beim Hyperparathyreoidismus vor, der sich anhand der typischen Laborbefunde abgrenzen läßt.
Auch der der Ochronose zugrundeliegende Stoffwechseldefekt dürfte eine eindeutige Zuordnung der hier auftretenden typischen bandförmigen Kalkeinlagerungen in den Zwischenwirbelscheiben, die mit schweren degenerativen Veränderungen kombiniert sind, erlauben.

4.10 Therapeutische Aspekte

Es erscheint zunächst überraschend, daß im Gegensatz zu anderen klinischen Manifestationen der i. H. durch die Aderlaßtherapie keine Besserung der Gelenkbeschwerden zu erzielen ist (4, 10). Wie von mehreren Autoren mitgeteilt wird, kann die Arthropathie sogar erstmals während oder nach Abschluß dieser Therapie in Erscheinung treten (17, 30, 40).

Auf die symptomatische Therapie der Hämochromatosearthropathie wird in mehreren Veröffentlichungen eingegangen. Zur Behandlung akuter entzündlicher Erscheinungen ist nach Atkins (2) und Hamilton (17) die Anwendung von Phenylbutazon oder Indometacin ebenso wirksam wie die Gelenkpunktion zur Aspiration des Ergusses. Gegen eine lokale oder systemische Cortikoidanwendung sprechen die meist bestehende diabetische Stoffwechsellage und die häufige Osteoporose ebenso wie die Gefahr der Infektion bei lokaler Instillation. Zur Behandlung der oft hochgradigen Osteoporose wurden Androgene in hoher Dosierung empfohlen (9).

Die Beschwerden der chronischen Polyarthropathie lassen sich bis zu einem gewissen Grad durch die übliche analgetische und antiphlogistische Therapie positiv beeinflussen. Schwere invalidisierende Gelenkveränderungen, wie sie von einigen Autoren (17, 20) an der unteren Extremität beobachtet wurden, müssen gegebenenfalls endoprothetisch versorgt werden.

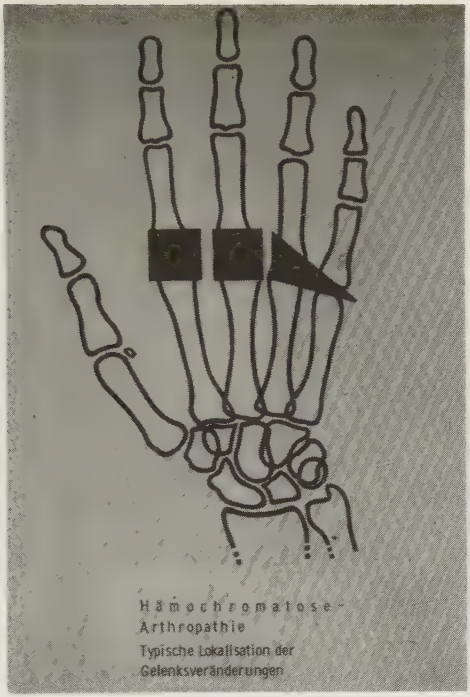

Hämochromatose-
Arthropathie
Typische Lokalisation der
Gelenksveränderungen

Abb. 1

Die radiologischen Symptome der Hämochromatose-Arthropathie
im Bereich der MCP - Gelenke II/III

Abb. 2

Abb. 3
Röntgenaufnahme der MCP-Gelenke II-V (Patient 3 b). Beginnende Veränderungen der MCP-Gelenke II-IV in Form von Zystenbildungen und geringen Randausziehungen.

Abb. 4 a

Abb. 4 b

Abb. 4 a zeigt das unauffällige MCP-Gelenk III rechts des Patienten 10. In Abb. 4 b ist das deutlich veränderte MCP-Gelenk III der Gegenseite abgebildet.

Abb. 5
Röntgenaufnahme der MCP-Gelenke II-V (Patient 21). Arthropathie der MCP-Gelenke II und III (Gelenkspaltverschmälerung, subchondrale Sklerose, zystische Auflockerungen und knöcherne Randappositionen).

Abb. 6
Röntgenaufnahme des MCP-Gelenks II des Patienten 20: Unregelmäßige Gelenkspaltverschmälerung, Sklerosierung des subchondralen Knochens, knöcherne Randapposition, Ossikel.

Abb. 7 a

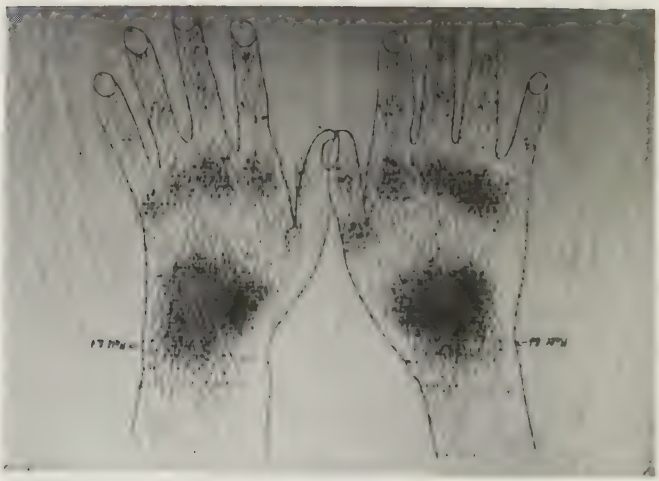


Abb. 7 b

Abb. 7 a zeigt die Röntgenaufnahme beider Hände der Patientin 7: Ausgeprägte Arthropathie der MCP-Gelenke II-IV rechts und II und III links.

Bei der Szintigraphie der Hände fiel besonders die umschriebene Mehranreicherung über dem klinisch erst seit kurzem betroffenen MCP-Gelenk IV rechts auf (Abb. 7 b).

Abb. 8 a

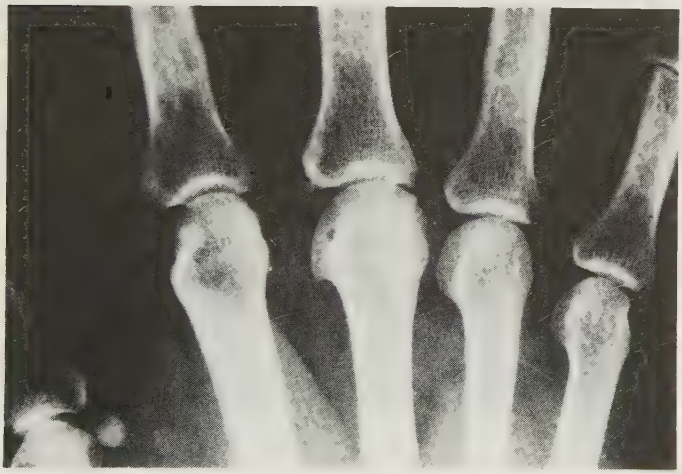


Abb. 8 b

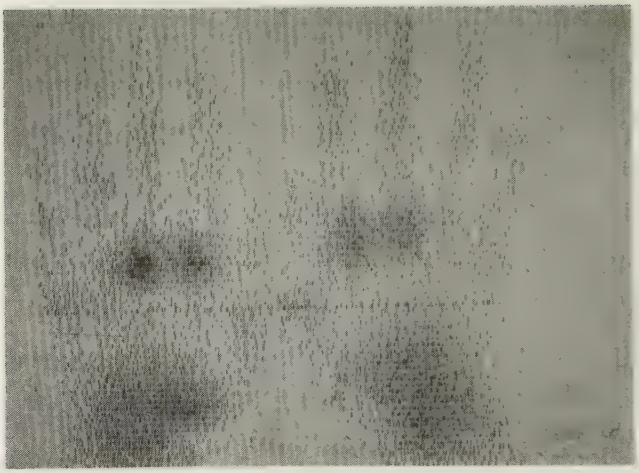


Abb. 8 c

Die Abbildungen 8 a und b zeigen die MCP-Gelenke II-V beider Hände des Patienten 13. An den MCP-Gelenken II und III beidseits sind nur geringe arthropathische Veränderungen erkennbar.

Szintigraphisch ist dagegen über diesen Gelenken eine deutliche pathologisch wertbare Mehranreicherung erkennbar (Abb. 8 c)

Abb. 9 a

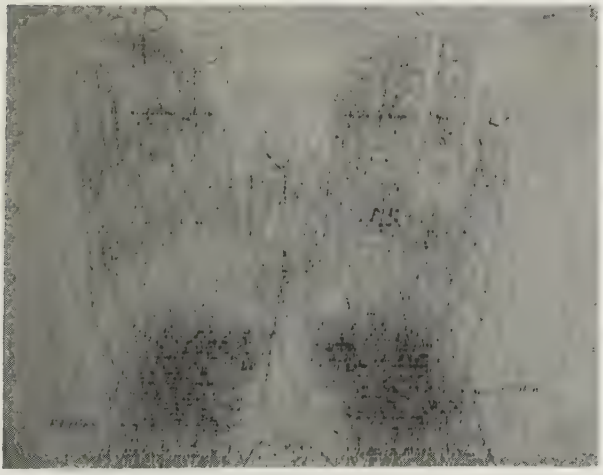


Abb. 9 b

Abb. 9 a zeigt die röntgenologisch unauffälligen MCP-Gelenke II-V des Patienten 5. In der szintigraphischen Darstellung (Abb. 9 b) ist dagegen eine deutliche Mehranreicherung über dem rechten MCP-Gelenk III zu erkennen.

Abb. 10

Xeroradiographische Darstellung der Chondrocalcinose des Discus radioulnaris sowie einer Kalkablagerung zwischen Lunatum und Triquetrum (Patient 20).

Abb. 11

Röntgenaufnahme des Handwurzelbereichs (Patient 2). Darstellung einer Verkalkung des Discus radioulnaris.

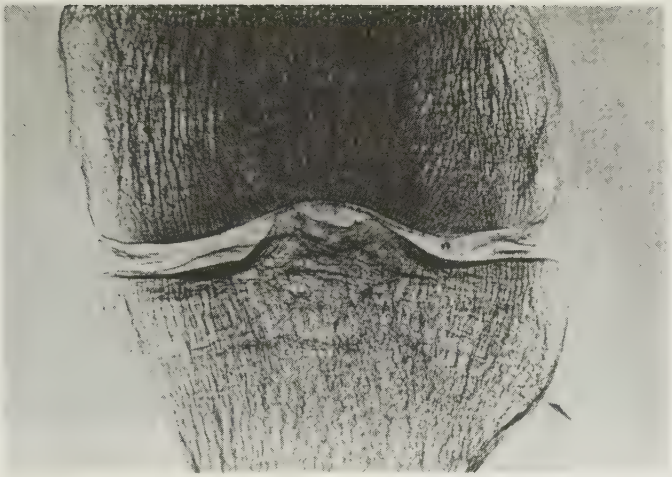


Abb. 12

Xeroradiographie bei einer Chondrocalcinose im Bereich des Kniegelenks (Patient 20): Verkalkung beider Menisci sowie des hyalinen Gelenkknorpels.

Die Abbildungen 13 a und b zeigen seitliche Aufnahmen der Kniegelenke des Patienten 20. Deutliche Darstellung der Verkalkung der Menisci und des hyalinen Gelenkknorpels.

Abb. 13 a

Abb. 13 b

Abb. 14

Die Röntgenaufnahme des Kniegelenks des Patienten 2 zeigt schollige Kalkablagerungen vor allem im Bereich des lateralen Meniscus.

LITERATURNACHWEIS

1. Abbot DF, Gresham GA (1972) Arthropathy in transfusional siderosis. Brit Med J 1:418-419

2. Atkins CJ, McIvor J, Smith PM, Hamilton E, Williams R (1970) Chondrocalcinosis and Arthropathy: Studies in haemochromatosis and in idiopathic chondrocalcinosis. Quart J Med 29:72-82

3. Bensen WG, Laskin CA, Little HA, Fam AG (1978) Hemochromatotic Arthropathy Mimicking Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 21:844-848

4. Bomford A, Williams R et al. (1976) Long term results of venesection therapy in idiopathic hemochromatosis. Quart J Med 45:611-623

5. Bywaters EGL, Hamilton EBD, Williams R (1971) The spine in idiopathic haemochromatosis. Ann Rheum Dis 30:453-463

6. Cartwright GE, Edwards CQ, Kravitz K (1979) Hereditary hemochromatosis: phenotypic expression of the disease. N Engl J Med 301:175-179

7. Crosby WH (1976) Serumferritin fails to indicate hemochromatosis. N Engl J Med 294:333-334

8. Crosby WH (1977) Normal Serumferritin in precirrhotic hemochromatosis. N Engl J Med 296:1116

9. Dorfmann H, Solnica J, Mitrovic D, Dreyfus P (1969) Veränderungen an Knochen und Gelenken bei der Hämochromatose. MMW 25:1396-1401

10. Dymock IW, Hamilton EBD, Laws JW, Williams R (1970) Arthropathy of haemochromatosis. Ann Rheum Dis 29: 469-476

11. Edwards CQ et al. (1977) Hereditary hemochromatosis: Diagnosis in siblings and children. N Engl J Med 297:7-12

12. Fehr J (1979) Idiopathische Hämochromatose. Schw Med Wochenschrift 109:633

13. Finch SC, Finch CA (1955) Idiopathic hemochromatosis, iron storage disease: Iron metabolism in hemochromatosis. Medicine 34:381-430

14. Fischbacher L (1982) HLA-Antigene bei idiopathischer Hämochromatose. Inaugural-Dissertation an der Ludwig Maximilians-Universität München

15. Gordon DA et al. (1974) The chondrocalcific arthropathy of iron overload. Arch Intern Med 134: 21-28

16. Grace ND, Powell LW (1974) Iron storage disorders of the liver. Gastroenterology 64:1257-1275

17. Hamilton E, Williams R, Barlow KA, Smith PM (1968) The arthropathy of idiopathic haemochromatosis. Quart J Med New Series 37:171-182

18. Hegglin R, Siegenthaler W (1975) Differentialdiagnose innerer Krankheiten. Thieme Verlag Stuttgart, S. 579-580

19. Hermann HJ, Kraska H, Falck I, Sörensen H, Soulier W (1975) ^{99m}Tc-Polyphosphat-Gelenkszintigraphie, Xeroradiographie und Röntgendiagnostik der Hände. Nuclear-Medizin 13:341-354

20. Hirsch JH, Killien FCh, Troupin RH (1976) The arthropathy of hemochromatosis. Radiology 118:591-596

21. Jensen PS (1976) Hemochromatosis: A disease often silent but not invisible. Am J Roentgenol 126:343-351

22. Kaiser, Zimmer (1967) Grenzen des Normalen und Anfänge des Pathologischen im Röntgenbild des Skeletts. Thieme Verlag Stuttgart

23. Kra SJ, Hollingsworth JW, Finch SC (1965) Arthritis with synovial iron deposition in a patient with hemochromatosis. N Engl J Med 272:1268-1272

24. Leading Article (1978) The detection of early hemochromatosis. Nutritition reviews 36:76-79

25. McCarty DJ, Pepe PF, Solomon SD (1970) Inhibition of human erythrocyte pyrophosphatase activity by calcium, cupric and ferron ions. Arthritis Rheum 13:336

26. Motulsky AG (1978) Genetics of hemochromatosis. N Engl J Med 301:1291

27. M'Seffar A, Fornasier VL, Fox JH (1977) Arthropathy as the major clinical indicator of occult iron storage disease. J Am Med Assoc 238:1825-1828

28. Pollycove M (1978) Hemochromatosis. Chapter 49 in "The Metabolic Basis of Inherited Disease"

29. Ross CE, Muir WA (1975) Hemochromatosis: Pathophysiologic and genetic considerations. Am J Clin Path 63: 179-191

30. Ross P, Wood B (1970) Osteoarthropathy in idiopathic hemochromatosis. Am J Roentgenol 109:575-580

31. Scheinberg H (1973) The genetics of hemochromatosis. Arch Intern Med 132:126-128

32. Schumacher HR (1964) Haemochromatosis and arthritis. Arthritis Rheum 7:41-50

33. Schumacher HR (1972) Ultrastructural characteristics of the synovial membrane in idiopathic hemochromatosis. Ann Rheum Dis 31:465-473

34. Sheldon JH (1935) Haemochromatosis. Oxford University Press, London

35. Simon M, Pawlotsky Y, Bourel M, Fauchet R, Genetet B (1975) Hémochromatose idiopathique: Maladie associée à l'antigène tissulaire HLA-A3? Nouv Press Méd 4:1432

36. Simon M, Bourel M, Fauchet R (1976) Association of HLA-A3 and HLA-B14 antigens with idiopathic hemochromatosis. Gut 17:332-334

37. Simon M, Bourel M, Fauchet R, Genetet B (1977) Idiopathic hemochromatosis: Demonstration of recessive transmission and early detection by family HLA typing. N Engl J Med 297:1017-1021

38. Simon M, Beaumont C (1979) Serumferritin as a possible marker of the hemochromatosis allele. N Engl J Med 301:169-174

39. Twersky J (1975) Joint changes in idiopathic hemochromatosis. Am J Roentgenol 124:139-143

40. Walker R, Ansell ID, Dymock IW, Hamilton EBD, Williams R (1972) Synovial biopsy in haemochromatosis arthropathy. Ann Rheum Dis 31:98-102

41. Wands JR (1976) Normal serum ferritin concentrations in precirrhotic hemochromatosis. N Engl J Med 294: 302-305

ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden 35 Patienten mit gesicherter idiopathischer Hämochromatose auf das Vorliegen einer Gelenkerkrankung untersucht. Bei 22 (63 %) der 35 untersuchten Patienten (bei drei von sieben Frauen und 19 von 28 Männern) konnte mit radiologischen Methoden eine Arthropathie nachgewiesen werden. Bei zwei weiteren Patienten lagen charakteristische Arthralgien ohne eindeutig pathologisches radiologisches Korrelat vor.

Bei den pathologischen radiologischen Befunden ergab sich folgende Häufigkeitsverteilung: 18 Patienten wiesen röntgenologische Veränderungen an den MCP-Gelenken beider Hände auf. Zusätzlich wurde bei zwei Patienten mit unauffälligem Röntgenbefund im ^{99m}Tc-Szintigramm der Hände eine pathologische Aktivitätsanreicherung über den MCP-Gelenken festgestellt. Somit lagen bei insgesamt 20 von 22 Arthropathiepatienten, also bei 90 %, pathologische radiologische Befunde an den MCP-Gelenken vor. Hierbei waren die MCP-Gelenke des zweiten und dritten Strahles weitaus am häufigsten betroffen; mit nur einer Ausnahme war bei allen Patienten mit Arthropathie der MCP-Gelenke wenigstens eines dieser Gelenke (II. und/oder III. Strahl) mitbefallen. Die MCP-Gelenke der rechten Hand waren insgesamt etwas häufiger und schwerer verändert.

An den PIP- und DIP-Gelenken waren bei zwölf bzw. 14 Patienten meist nur geringfügige pathologische röntgenologische Befunde festzustellen.
Im Handwurzelbereich konnten radiologische Veränderungen bei 16 Patienten (73 %) nachgewiesen werden, die bei 15 Betroffenen Beschwerden verursachten. Eine Chondrocalcinose des Discus radioulnaris lag bei drei Patienten (in vier proximalen Handgelenken) vor.
Von den großen Körpergelenken wurden am häufigsten, nämlich von 21 Patienten, Beschwerden im Kniegelenk angegeben. Bei 13 Patienten ließen sich in insgesamt 24 Kniegelenken pathologische Röntgenbefunde erhoben. Eine Chondrocalcinose der Menisci und des hyalinen Gelenkknorpels lag bei drei Patienten jeweils in beiden Kniegelenken vor.

In insgesamt 42 der übrigen großen Körpergelenke (Schulter-, Ellbogen-, Hüft- und Sprunggelenk) wurden ebenfalls Beschwerden angegeben, wobei nur zehn dieser Gelenke röntgenologisch verändert waren.

Im Vordergrund der Beschwerden der Patienten standen Schmerzen bei Bewegung, seltener auch in Ruhe. Entzündliche Erscheinungen traten in den Hintergrund. Die Beweglichkeit der Gelenke war allenfalls geringgradig eingeschränkt.

Die Arthropathie der MCP-Gelenke hatte bei etwa einem Drittel (35 %) der Patienten bereits längere Zeit, zum Teil sogar mehrere Jahre vor der Diagnose der idiopathischen

Hämochromatose zu Beschwerden geführt. Bei drei Patienten war im Rahmen der Diagnostik der Arthropathie die Grunderkrankung festgestellt worden.

Die röntgenologischen Veränderungen an den MCP-Gelenken bestanden in unterschiedlicher Ausprägung in einer Sklerosierung des gelenknahen Knochens, multiplen subchondralen Zystenbildungen, einer oft asymmetrischen Gelenkspaltverschmälerung und randständigen apophysären Knochenauswüchsen. Relativ häufig waren Ossikel zu finden. Eine gelenknahe Osteoporose fehlte.
Die röntgenologischen Befunde an den großen Körpergelenken entsprachen dagegen den Veränderungen bei degenerativen Gelenkerkrankungen.
Bei elf der 20 Patienten mit Arthropathie der MCP-Gelenke konnte eine ^{99m}Tc-Szintigraphie der Hände durchgeführt werden, die bei zehn dieser Patienten zu einer deutlichen Mehranreicherung im Bereich der MCP-Gelenke vorwiegend des II. und III. Strahles führte. Bei zwei Patienten ging hierbei der szintigraphische Befund den röntgenologischen Veränderungen voraus, in einem Fall war die Szintigraphie bei pathologischem Röntgenbefund negativ.

Eine Beziehung der Hämochromatosearthropathie zum HLA-System, wie sie für die Grunderkrankung bekannt ist, konnte nicht nachgewiesen werden.

Somit ergab sich mit Hilfe von röntgenologischen und szintigraphischen Verfahren eine für die Arthropathie bei idiopathischer Hämochromatose charakteristische Verteilung des Gelenkbefalls mit Bevorzugung der MCP-Gelenke insbesondere des II. und III. Strahles. Da die Gelenkbeteiligung häufig vor anderen Manifestationen der Grundkrankheit zu Beschwerden und radiologisch nachweisbaren Veränderungen mit typischer Lokalisation führt, kann der Diagnostik der Arthropathie eine wichtige Rolle bei der Früherkennung der idiopathischen Hämochromatose zukommen.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. M. Schattenkirchner für die Vergabe des Themas und für die organisatorische Leitung dieser Studie herzlich danken. Herrn Prof. Dr. med. K.W. Frey und den Mitarbeitern der Zentralen Röntgenabteilung der Poliklinik danke ich für die Durchführung der radiologischen Untersuchungen und die Beurteilung der Röntgenbilder und Szintigramme. Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. E.D. Albert und den Mitarbeitern des Nationalen Referenzlabors für Gewebetypisierung der Universitäts-Kinderklinik für die Durchführung der HLA- und B-Zelltypisierung. Besonders danke ich auch den 35 Hämochromatosepatienten und ihren Angehörigen, die an dieser Studie teilnahmen, sowie Herrn Dr. E. Kautzsch, Herrn Dr. H. Bannaski, Herrn Prof. Dr. D. Huhn und Frau Dr. M. Weinzierl für die freundliche Obermittlung dieser Patienten.

LEBENSLAUF

Am 12. Februar 1955 wurde ich in München geboren. Von 1961 bis 1965 besuchte ich die Volksschule. Im Herbst 1965 trat ich an das humanistische Maximilians-Gymnasium in München über, an dem ich im Mai 1974 die Reifeprüfung ablegte. Im Wintersemester 1974/75 begann ich mein Medizinstudium an der Ludwig Maximilians-Universität München. Am 10. November 1981 bestand ich den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Am 22. Dezember 1981 wurde mir die Approbation als Ärztin erteilt.